

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Frau Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

Cerebelläre Ataxie und bilaterale Vestibulopathie:
Definition eines neuen Syndroms

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hanni Kirchner

aus

Feira de Santana (Brasilien)

2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Strupp

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. F. Heinen

Prof. Dr. med. O. Pogarell

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. O. Kremmyda

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 05.12.2013

Meinem Vater gewidmet.

Abkürzungsverzeichnis

°C	°Celsius
µV	Mikrovolt
Abb.	Abbildung
AG	Aktiengesellschaft
ASR	Achillessehnenreflex
bds.	beidseits
BPPV	benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel
BRN	Blickrichtungsnystagmus
BV	bilaterale Vestibulopathie
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CA	cerebelläre Ataxie
ca.	Circa
CABV	cerebelläre Ataxie und bilaterale Vestibulopathie
CACR	cerebellar ataxia, caloric responsiveness
CACR-	cerebellar ataxia, caloric responsiveness negative
CACR+	cerebellar ataxia, caloric responsiveness positive
cm	Zentimeter
COP	Center of pressure
COR	cerviko-okulärer Reflex
cVEMP	cervikale vestibulär evozierte myogene Potentiale
d. h.	das heißt
dB	Dezibel
DBN	Downbeat-Nystagmus
dm ³	Kubikdezimeter
EMG	Elektromyographie
ENG	Elektronystagmographie
engl.	Englisch
et al.	et alii
FDR	false discovery rate
FFT	fast Fourier Analyse
FSPGR	fast-spoiled gradient recalled
G	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
hHIT	horizontal head impulses
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Hz	Hertz
IL	Illinois
Inc	Incorporated
inkl.	inklusive
kHz	Kilohertz
LARP	linker anteriorer und rechter anteriorer Bogengang
LHRH	linker horizontaler und rechter horizontaler Bogengang
li.	links
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
M.	Musculus oder Morbus
MA	Massachusetts
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde

MTA	medizinisch-technische/r Assistent/in
MVST	medialer vestibulospinaler Trakt
N.	Nervus
NC	North Carolina
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
Nucl.	Nucleus
o. g.	oben genannte/r/n
OKN	optokinetischer Nystagmus
OPCA	olivopontocerebelläre Ataxie
PNP	Polyneuropathie
RALP	rechter anteriorer und linker anteriorer Bogengang
re.	rechts
ROI	region of interest
r-VOR	rotational vestibulo-okulärer Reflex
s	Sekunde
s.	siehe
SCA	spinocerebelläre Ataxie
SCM	Musculus sternocleidomastoideus
SES	Schallempfindungsstörung
SLO	Scanning-Laser-Ophthalmoskop
SLS	Schallleitungsstörung
sog.	sogenannte/n
SP	smooth pursuit
SPL	sound pressure level
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPV	slow phase velocity
SVV	subjektive visuelle Vertikale
Tab.	Tabelle
t-VOR	transitional vestibulo-okulärer Reflex
UBN	Upbeat-Nystagmus
UK	United Kingdom
USA	United States of America
v. a.	vor allem
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
VCR	vestibulo-collic reflex
Vers.	Version
VOG	Videookulographie
VOR	vestibulo-okulärer Reflex
VOR supp	Fixationssuppression des vestibulo-okulären Reflexes
vs.	versus
vVOR	visuell unterstützter vestibulo-okulärer Reflex
WFU	Wake Forest University
WI	Wisconsin
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	8
1.1 ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES GLEICHGEWICHTSYSTEMS	8
1.1.1 Anatomie der peripheren Gleichgewichtsorgane.....	8
1.1.2 Der vestibulo-okuläre Reflex (VOR).....	10
1.1.3 Testung des vestibulo-okulären Reflexes	13
1.1.4 Reflexbahnen des vestibulo-okulären Reflexes	14
1.1.5 Die Rolle des Kleinhirns bei Gleichgewicht und Blickstabilisierung.....	15
1.2 MERKMALE BESTIMMTER STÖRUNGEN DES GLEICHGEWICHTSSYSTEMS	16
1.2.1 Störungen des Kleinhirns	16
1.2.2 Bilaterale Vestibulopathie.....	17
1.2.3 Cerebelläre Ataxie und bilaterale Vestibulopathie: Ein neues Syndrom?.....	18
1.3 ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG.....	19
2 METHODEN	21
2.1 PATIENTENKOLLEKTIV.....	21
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	21
2.1.2 Beschreibung des Patientenkollektivs	21
2.2 UNTERSUCHUNGEN.....	21
2.2.1 Kalorische und rotatorische Testung mittels ENG bzw. VOG	21
2.2.2 Gezielte Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung	23
2.2.3 Neuroophthalmologische Untersuchung	23
2.2.4 Search-Coil.....	24
2.2.5 Elektromyographie und –neurographie.....	25
2.2.6 Cervikale vestibulär evozierte myogene Potentiale (cVEMP)	26
2.2.7 Audiometrie	27
2.2.8 Voxel-basierte Morphometrie/Volumetrie des Kleinhirns mittels MRT.....	27
2.2.9 Posturographie	28
2.2.10 Statistische Analysen	29
3 ERGEBNISSE	30
3.1 EPIDEMIOLOGISCHE DATEN AUS DER SCHWINDELAMBULANZ DES KLINIKUMS DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN, CAMPUS GROßHADERN	30
3.2 KALORISCHE UND ROTATORISCHE TESTUNG MITTELS ENG BZW. VOG.....	30
3.3 GEZIELTE ANAMNESE UND KLINISCH-NEUROLOGISCHE UNTERSUCHUNG.....	31
3.3.1 Symptomatologie	31
3.3.2 Krankheitsbeginn und Verlauf	34

3.3.3 Ätiologie.....	35
3.3.4 Begleiterkrankungen	36
3.4 NEUROOPHTHALMOLOGISCHE UNTERSUCHUNG	36
3.5 SEARCH-COIL	37
3.5.1 Kopfimpulstest (Horizontal head impulses, hHIT)	38
3.5.2 VOR bei mittleren Frequenzen (VOR dark + VOR light) und Fixationssuppression des VOR	43
3.5.3 Langsame Blickfolge	44
3.6 ELEKTROMYOGRAPHIE UND –NEUROGRAPHIE	45
3.7 CERVIKALE VESTIBULÄR EVOZIERTE MYOGENE POTENTIALE UND AUDIOMETRIE	46
3.7.1 cVEMP	46
3.7.2 Audiometrie	46
3.7.3 Korrelation der Ergebnisse von cVEMP-Messungen und Audiometrie	47
3.8 VOXEL-BASIERTE MORPHOMETRIE/VOLUMETRIE DES KLEINHIRNS MITTELS MRT ...	48
3.9 POSTUROGRAPHIE.....	50
4 DISKUSSION	51
4.1 DISKUSSION DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	51
4.1.1 Diskrepanz zwischen Kopfimpulstest und kalorischer Testung.....	51
4.1.2 Interpretation der Search-Coil-Ergebnisse	51
4.1.3 Polyneuropathie bei CABV-Patienten	54
4.1.4 Bedeutung der cVEMP in der CABV-Diagnostik	55
4.1.5 Diskussion der Ergebnisse der VBM	57
4.2 BESCHREIBUNG DES CABV-SYNDROMS	57
4.2.1 Ätiologie.....	58
4.2.2 Symptomatologie	58
4.2.3 Krankheitsverlauf	58
4.2.4 Diagnostik.....	59
4.2.5 Therapie	59
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	60
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	63
7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	67
8 TABELLENVERZEICHNIS	68
9 ANHANG	69
10 DANKSAGUNGEN	71
11 LEBENS LAUF.....	72

1 Einleitung

Schwindel ist ein sehr häufiges Symptom, das Menschen jeden Alters treffen kann, und für den Patienten oft mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergeht. Insbesondere ältere Menschen sind von Schwindel und Gleichgewichtsstörungen betroffen. In verschiedenen epidemiologischen Studien lag die Prävalenz in dieser Gruppe zwischen 11% und 32% und bis 39% bei Hochbetagten über 80 Jahren. [15, 52]

An der Erhaltung des Körpergleichgewichts sind neben den Vestibularorganen und Vestibularnerven auch visuelle und propriozeptive Afferenzen beteiligt. Die Informationen aus den verschiedenen Sinnesorganen werden zentral auf Hirnstamm- und Kortexebene miteinander verschaltet und konvergiert, wobei auch das Kleinhirn modulierend wirkt. Sie führen zur Auslösung verschiedener Reflexe zur Aufrechterhaltung des Gleichgewichts und der Blickstabilisierung und ermöglichen uns zudem die bewusste Orientierung im Raum.

Die Entstehung von Schwindel und Gleichgewichtsstörungen kann verschiedene Ursachen haben: meist entweder peripher vestibulär (z. B. durch den Ausfall beider Gleichgewichtsorgane) oder zentral vestibulär (z. B. durch Ischämien im Hirnstamm oder degenerative Erkrankungen des Kleinhirns). Selten entstehen Schwindel und Gangstörungen durch die Kombination von zentralen und peripheren vestibulären Störungen, wie bei dem in dieser Arbeit untersuchten Krankheitsbild.

1.1 Anatomie und Physiologie des Gleichgewichtssystems

1.1.1 Anatomie der peripheren Gleichgewichtsorgane

Der Vestibularapparat setzt sich aus verschiedenen Strukturen zusammen. Er beinhaltet zum einen die Otolithenorgane, die für die Erfassung translationaler (linearer) Beschleunigungen zuständig sind, sowie den Bogengangssystem, der Dreh- bzw. Winkelbeschleunigungen registriert. [26] Zusammen mit den Informationen anderer Sinnesmodalitäten wie dem visuellen System und den Rezeptoren für Oberflächen- und Tiefensensibilität sorgen die Komponenten des Vestibularapparates für die Erhaltung des Gleichgewichts, der Orientierung im Raum und der Blickstabilisierung.

Der Otolithenapparat, auch Statolithenapparat genannt, besteht aus der horizontal stehenden Macula utriculi und der in der parasagittalen Ebene stehenden Macula sacculi. Die Sinneshärchen (Zilien) dieser sog. Maculaorgane ragen in eine gallertartige Schicht hinein, auf der sich kleine kristallartige Strukturen, die Otolithen, befinden (s. Abb. 1). Diese haben ein spezifisch höheres Gewicht im Vergleich zur Gallertschicht und führen somit bei

translatorischen Kopfbeschleunigungen zu deren Parallelverschiebung und infolgedessen zu einer Abscherung der Zilien, was zu einer Erhöhung bzw. Verringerung des Rezeptorpotentials führt und die stets vorhandene Ruheaktivität verändert. Diese Potentialänderung liefert unserem Gehirn Informationen über lineare Kopfbeschleunigungen, wobei der Sacculus für die Registrierung von vertikalen und der Utriculus für die Messung horizontaler Beschleunigungen zuständig ist. Eine lineare Beschleunigung, die ständig auf uns einwirkt, ist die Erdanziehung. Der Otolithenapparat ermöglicht uns dadurch auch die Empfindung für die Lage des Kopfes im Raum. Über die Stellung des Kopfes gegenüber dem Rumpf informieren uns die Muskel- und Gelenkrezeptoren des Halses.

Der Bogengangsapparat setzt sich aus den Bogengängen – jeweils drei pro Ohr – zusammen, die so angeordnet sind, dass Dreh- bzw. Winkelbeschleunigungen in allen drei Ebenen des Raumes erfasst werden können. Die horizontalen Bogengänge reagieren auf horizontale Kopfdrehungen, die anterioren und posterioren Bogengänge auf vertikale und torsionelle Drehbewegungen des Kopfes. Die Registrierung der Drehbeschleunigung erfolgt über die Sinneshaare, die in die gallertartige Cupula hineinragen. Die Cupula ist in der Ampulle der Bogengänge fixiert und wird von der Endolymphe umgeben, welche sich im Endolymphschlauch innerhalb der Bogengänge befindet (s. Abb. 1). Dreht sich der Bogengang in seiner entsprechenden Ebene, so folgt die Cupula dieser Bewegung, während die Endolymphe aufgrund ihrer Trägheit der Bewegung sozusagen hinterher hängt. Dadurch kommt es zu einer Ausbuchtung der Cupula, was wiederum zur Auslenkung der in sie hineinragenden Zilien führt. Diese mechanische Auslenkung bildet den adäquaten Reiz für die Sinneszellen und hat eine Änderung derer Entladungsrate zur Folge.

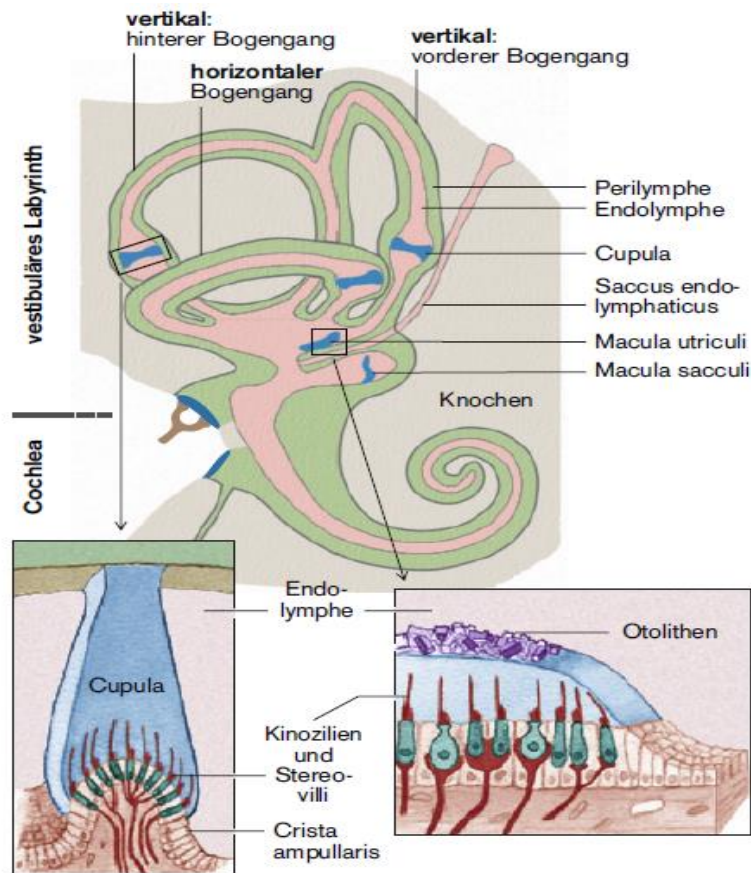


Abb. 1: Schematische Darstellung des Vestibularapparates (aus [37]).

Der Vestibularapparat ist paarig angelegt und aufgrund der Anordnung bilden sich jeweils verschiedene Funktionspaare aus: so registrieren die beiden horizontalen Bogengänge (LHRH) gemeinsam horizontale Kopfbewegungen, während der linke anteriore mit dem rechten posterioren (LARP) Bogengang und umgekehrt (RALP) für die Erfassung vertikaler Drehungen zuständig ist. Die beiden Vestibularorgane entladen sich physiologischerweise mit der gleichen Ruheaktivität, und deren einzelnen Komponenten werden je nach Beschleunigungsart bzw. Bewegungsrichtung erregt oder gehemmt. So ergibt sich aus dem Zusammenspiel beider Vestibularorgane unsere Wahrnehmung von Kopfstellung und -bewegung. Kommt es zu einer Störung dieses Zusammenspiels, beispielsweise durch eine pathologische Unter- oder Übererregung eines Gleichgewichtsorgans, nehmen wir dies subjektiv als Schwindel wahr.

1.1.2 Der vestibulo-okuläre Reflex (VOR)

Neben der Wahrnehmung von Bewegungen und der Stellung des Körpers im Raum sowie der Kopf- und Haltungsregulation (über vestibulo-spinale Reflexe), ist die Blickstabilisierung eine weitere wichtige Aufgabe des Vestibularapparates. Dadurch wird gewährleistet, dass

das gesehene Bild auf der Retina stabil bleibt, obwohl sich der Kopf bewegt. Die Augen müssen also eine Bewegung machen, die sich genau entgegengesetzt zur Kopfbewegung richtet, damit das fixierte Objekt im Blickfeld bleibt, oder anders gesagt, eine Fixation erhalten bleiben kann. Diese Gegenbewegung der Augen wird über den vestibulo-okulären Reflex (VOR) vermittelt [53], dessen Afferenzen aus den Bogengangs- und Otolithenorganen stammen und der zu einer Aktivierung bzw. Hemmung der entsprechenden äußeren Augenmuskeln führt (s. Abb. 2). Übersteigt eine Kopfdrehung einen bestimmten Winkel (ca. 10-20°), kommt es zum sog. Nystagmus, d. h. die kompensatorische Augenbewegung wird durch eine schnelle Rückstellbewegung der Augen unterbrochen, um anschließend fortgeführt zu werden. Es entsteht das Bild eines vestibulären Nystagmus, wobei die schnelle Rückstellbewegung der Augen die Richtung des Nystagmus angibt.

Man unterscheidet beim vestibulo-okulären Reflex den t-VOR (transitional VOR) vom r-VOR (rotational VOR), je nachdem, ob es sich bei der auszugleichenden Kopfbewegung um eine lineare oder eine Drehbeschleunigung handelt. Eine weitere Art des VOR ist der sog. „ocular counterroll“, eine Torsionsbewegung der Augen, die den Blick bei Kopfschiefhaltung stabilisiert. Diese wird wie der t-VOR von den Otolithenorganen vermittelt, wobei der Stimulus jedoch eine Änderung der Kopfhaltung in Bezug auf die Gravitation ist. [40]

Der r-VOR reagiert auf drei mögliche Richtungen der Kopfdrehung: Auf eine horizontale Kopfdrehung (engl. „yaw“) folgt eine horizontale Ausgleichsbewegung der Augen, während eine vertikale Kopfdrehung (Nicken, engl. „pitch“) vertikale Korrekturbewegungen und eine seitliche Drehbewegung des Kopfes (Kopfneigung, engl. „roll“) eine Torsionsbewegung der Augen zur Folge haben. Ähnlich läuft dies auch beim t-VOR. Translationale Beschleunigungen führen hier ebenfalls zu horizontalen und vertikalen Ausgleichsbewegungen, bzw. eine Vorwärts- oder Rückwärts-Beschleunigung zur Konvergenz bzw. Divergenz der Augen. [40]

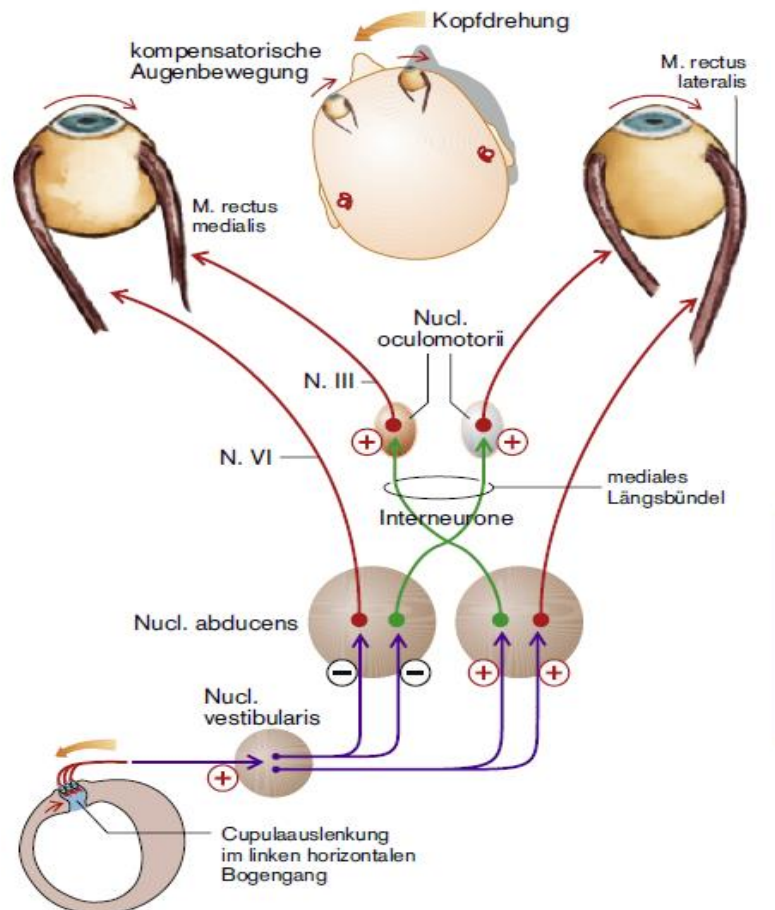


Abb. 2: Schematische Darstellung des vestibulo-okulären Reflexes (aus [37]).

Dass der VOR mit einer möglichst geringen Latenz reagiert, ist insofern wichtig, als dass sich unsere Kopfbewegungen im Alltag meist im Hochfrequenzbereich (0,5 bis 5,0 Umdrehungen / Sekunde) abspielen, wie beispielsweise beim Gehen, währenddessen der Kopf ständig kleinen Vibrationen und Erschütterungen ausgesetzt ist. [40] Die Latenz zwischen Bewegung und kompensatorischer Augenbewegung liegt in etwa im Bereich zwischen 7 und 15 ms. [12] Im Vergleich dazu liegt die Latenz visuell gesteuerter Augenbewegungen bei mindestens 75 ms. [22] Sowohl der r-VOR, als auch der t-VOR sind auf kurze Bewegungen im Hochfrequenzbereich spezialisiert, während bei langsameren und anhaltenden Kopfbewegungen andere Reflexmechanismen eine Rolle spielen. Bei anhaltenden Drehbewegungen des Körpers beispielsweise, werden die kompensatorischen Augenbewegungen nur zu Beginn der Drehung während der ersten Sekunden durch den r-VOR vermittelt, da sich die Cupula danach in ihre Ausgangsposition zurückbewegt (wenn die Trägheit der Endolymphe überwunden ist). Hält die Bewegung länger an, so wird der VOR vom optokinetischen Nystagmus (OKN) abgelöst. Das vestibuläre und das visuell gesteuerte System gehen somit bei der Blickstabilisierung Hand in Hand. [27]

1.1.3 Testung des vestibulo-okulären Reflexes

Wir verfügen über verschiedene Möglichkeiten, den VOR und dessen Funktion in Zahlen zu fassen. Der wichtigste Wert zur Messung des VOR ist der sog. Gain (Verstärkungsfaktor des VOR). Dieser errechnet sich aus dem Verhältnis der gemessenen Augengeschwindigkeit (Peak eye velocity) zur gemessenen Kopfgeschwindigkeit (Peak head velocity) zu einem gewissen Zeitpunkt und beträgt im Idealfall 1,0, da dann die Kopfbewegung unmittelbar und in idealer Weise durch eine kompensatorische Augenbewegung ausgeglichen wird. Wie schon erwähnt ist der VOR auf Kopfbewegungen im Hochfrequenzbereich mit Frequenzen zwischen ca. 0,5 und 5,0 Umdrehungen/Sekunde spezialisiert. [40] In diesem Bereich beträgt der Gain beim Gesunden annähernd 1,0. Langsamere Kopfdrehungen haben einen Abfall des Gains zur Folge, was dafür spricht, dass der VOR für langsame und anhaltende Kopfbewegungen nicht zuständig ist. Während der Fixation eines nahen Objekts wiederum, steigt der Gain in der Regel sogar auf über 1,0, was dadurch zustande kommt, dass bei einem nahen Fixationspunkt die Augen nicht in der Rotationsebene des Kopfes liegen, sondern davor. Die Augen müssen also eine größere Ausgleichsbewegung machen, damit die Kopfbewegung ausgeglichen werden kann. [40]

Ein wichtiger klinischer Bedside-Test der VOR-Funktion ist der Kopfpulstest nach Halmagyi und Curthoys [28], bei dem der Patient mit seinen Augen bei einer Entfernung von ca. 30 cm die Nase des Untersuchers fixieren soll, während der Untersucher dessen Kopf ruckartig zur Seite dreht. Die Drehrichtung sollte dabei für den Patienten nicht vorhersagbar sein. Auch bei sehr schnellen passiven Kopfbewegungen sollte es dem Patienten gelingen, die Fixation zu erhalten. Eine Störung des VOR erkennt der Untersucher an einer sog. Rückstellsakkade, mit der der Patient das VOR-Defizit ausgleichen muss. Ein pathologischer Kopfpulstest deutet auf eine ipsilaterale Schädigung des Labyrinths oder N. vestibularis hin.

Weitere gängige Untersuchungen zur Überprüfung des VOR sind rotatorische und kalorische Tests des VOR, bei denen anhand der ausgelösten Nystagmusreaktion (Messung der Dauer und der Geschwindigkeit des Nystagmus), welche z. B. mittels Elektronystagmographie (ENG) oder Videookulographie (VOG) quantifiziert werden kann, auf die Funktion des peripheren Vestibularorgans geschlossen wird. Diese beiden Methoden dienen insbesondere zur Erfassung von VOR-Störungen für Bewegungen im Niederfrequenzbereich [4, 17], während der Kopfpulstest den VOR im Hochfrequenzbereich testet. [28] Eine Funktionsstörung des peripheren Vestibularapparates kann sich durch isolierte Störungen im Hoch- oder Niederfrequenzbereich manifestieren, der VOR kann aber auch in beiden Frequenzbereichen gleichzeitig beeinträchtigt sein.

Eine sehr präzise Methode um den VOR-Gain zu erfassen stellt die Search-Coil-Messung dar, auf die im Methodenteil genauer eingegangen wird.

1.1.4 Reflexbahnen des vestibulo-okulären Reflexes

Die Informationen aus den Otolithen- und Bogengangsorganen werden über den N. vestibularis in Richtung des im Hirnstamm gelegenen, ipsilateralen Vestibulariskerngebiets fortgeleitet. Dabei geht von den Haarzellen, den Sinneszellen der peripheren Vestibularorgane, das erste afferente Neuron aus. Bei diesem handelt es sich um pseudobipolare Nervenzellen, die sich zum Ganglion vestibulare (Ganglion Scarpae) zusammenlagern, welches am Boden des inneren Gehörgangs lokalisiert ist. Das zweite afferente Neuron bilden die Fasern der Vestibulariskerne, welche die Informationen schließlich zu den Augenmuskelkernen weiterleiten. Diese entsprechen wiederum dem letzten Neuron des vestibulo-okulären Reflexbogens, sie innervieren die Augenmuskeln und führen so schließlich zur kompensatorischen Augenbewegung. Damit wird der VOR über einen sog. Drei-Neuronen-Reflexbogen – bestehend aus Ganglion vestibulare, vestibulärem Kerngebiet und Augenmuskelkerngebiet – gesteuert. Diese oligosynaptische Verbindung ermöglicht die kurze Latenz zwischen Kopf- und Augenbewegung, allerdings gibt es zusätzlich multisynaptische vestibulo-okuläre Verbindungen, die für tieferfrequente VOR-Anteile zuständig sind und eng mit den optokinetischen und propriozeptiven Systemen zusammenarbeiten. [42, 55]

Die Nuclei vestibulares setzen sich aus folgenden Kernen zusammen: Nucleus vestibularis medialis (Schwalbe), Nucleus vestibularis lateralis (Deiters), Nucleus vestibularis superior (Bechterew) und Nucleus vestibularis inferior, sowie zahlreichen kleineren zusätzlichen Kerngruppen. Das Vestibulariskerngebiet enthält über 200.000 Neuronen und stellt die erste wichtige Verschaltungsstelle des Gleichgewichtssinnes dar. Hier erfolgt einerseits die Konvergenz der verschiedenen Sinnesmodalitäten (vestibuläres, visuelles und propriozeptives System), aber auch der Informationsaustausch zwischen ipsi- und kontralateralem Vestibularorgan wird hier über zahlreiche, vorwiegend inhibitorische Kommissurenbahnen geregelt.

Von den Vestibulariskerngebieten ziehen sowohl inhibitorische als auch exzitatorische Bahnen zu den ipsi- und kontralateralen Augenmuskelkernen der Hirnnerven III, IV und VI. Diese verlaufen im Fasciculus longitudinalis medialis. Zusätzlich weisen die Nuclei vestibulares zahlreiche Verbindungen zu Kleinhirn (Flocculus, Nodulus, Vestibulocerebellum), Rückenmark, Formatio reticularis und über den Thalamus zum vestibulären Cortex auf.

Der vestibulo-okuläre Reflexbogen resultiert, wie bereits erwähnt, in einer Aktivierung bzw. Hemmung der Augenmuskelkerne und deren entsprechenden Muskeln. Wird ein horizontaler Bogengang gereizt, so führt dies zur Aktivierung des ipsilateralen M. rectus medialis sowie des kontralateralen M. rectus lateralis, während der ipsilaterale N. abducens gehemmt wird.

Gleichzeitig wird der kontralaterale horizontale Bogengang gehemmt, was zu einer genau reziproken Aktivierung bzw. Hemmung der Augenmuskelkerne führt.

Die Reizung des anterioren Bogengangs dagegen bewirkt eine Kontraktion des ipsilateralen M. rectus superior (Zug nach oben und intorsionell) und des kontralateralen M. obliquus inferior (Zug nach oben und extorsionell), während der posteriore Bogengang eine Kontraktion des ipsilateralen M. obliquus superior (nach unten und intorsionell) und des kontralateralen M. rectus inferior (nach unten und extorsionell) zur Folge hat. Ähnlich wie bei den horizontalen Bogengängen greifen auch hier gleichzeitig exzitatorische sowie inhibitorische Effekte.

Bei Bewegungen in allen Ebenen wird gleichzeitig jeweils ein Bogengang einer Seite aktiviert („pull“) während ein Bogengang der anderen Seite gehemmt („push“) wird. Daraus ergeben sich sog. push-pull-Paare: Bei horizontaler Kopfdrehung sind das jeweils die beiden lateralen Bogengänge (LHRH), bei vertikalen Kopfbewegungen der rechte anteriore und linke posteriore Bogengang (RALP) oder der linke anteriore und rechte posteriore Bogengang (LARP). [40]

1.1.5 Die Rolle des Kleinhirns bei Gleichgewicht und Blickstabilisierung

Zum Vestibulocerebellum gehören im Wesentlichen folgende Strukturen des Kleinhirns: Flocculus, Nodulus, ventraler Paraflocculus und ventrale Uvula, wobei der Flocculus bei der Gleichgewichtsregulation die wichtigste Rolle einnimmt. Im Kleinhirn kommen Signale aus den vestibulären, visuellen und okulomotorischen Systemen zusammen, woraus sich dessen Aufgabe der Koordination der verschiedenen Systeme und Schaltkreise ergibt. Insbesondere kontrolliert das Vestibulocerebellum die Übertragung zwischen den Komponenten des Orientierungssinns und den motorischen Efferenzsystemen, indem es die Dynamik der senso-motorischen Hirnstammverbindungen, welche als Reflexe oligosynaptisch angelegt sind, beeinflusst. Dazu gehört unter anderem die Regulation und Feinabstimmung der posturalen Kontrollmechanismen und der Blickmotorik. Ein wichtiger Begriff zum Verständnis der Kleinhirnfunktion ist die Adaptation. Mittels Adaptation kann das Kleinhirn die Feineinstellung motorischer Antworten (Output) auf eingehende sensorische Signale (Input) vornehmen. Dies wird dadurch möglich, dass es nach jedem Durchlauf eines Reflexbogens (z.B. des VOR) Fehlersignale empfängt, woraufhin es Input und Output anhand dieser registrierten Fehler noch besser aufeinander abstimmen kann. [40]

Während der Blickstabilisierung nimmt das Vestibulocerebellum neben seiner Blickhaltefunktion und der Regulation der langsamen Blickfolge (Smooth pursuit, SP) noch weitere Aufgaben wahr. Eine davon ist die Fixationssuppression des VOR. Bewegt sich das fixierte Ziel analog zur Kopfbewegung mit, werden zwei widersprüchliche Impulse generiert:

Einerseits will das Auge die Fixation erhalten, andererseits müsste aber die Kopfbewegung über den VOR gleichzeitig eine kompensatorische Augenbewegung zur Folge haben. Der Konflikt wird über eine strenge Hierarchie innerhalb des okulomotorischen Systems gelöst, die das willkürliche Sehen stets über die vestibulären Reflexe stellt. An diesen Vorgängen ist das Kleinhirn maßgeblich beteiligt. [40] Ein ähnlicher Prozess ist die Modulation des cerviko-okulären Reflexes (COR) durch das Kleinhirn, die v. a. dann eintritt, wenn dieser zu einer Verschiebung des Bildes auf der Retina führen würde. Weitere wichtige Funktionen des Kleinhirns sind die Erholung bzw. Wiederherstellung der vestibulären Funktion nach einem unilateralen Labyrinthausfall, sowie vermutlich auch die Anpassung des VOR-Gains während der Fixierung naher Objekte. [40]

1.2 Merkmale bestimmter Störungen des Gleichgewichtssystems

1.2.1 Störungen des Kleinhirns

Aus den Funktionen des Kleinhirns für Okulomotorik und posturale Stabilität lassen sich Rückschlüsse ziehen, was für Folgen Kleinhirnläsionen für diese Systeme haben können. So gehen Flokkulusläsionen mit Störungen der langsamen Blickfolgebewegung (Smooth pursuit) und damit verbunden des optokinetischen Nystagmus (OKN) einher und führen zu einer gestörten Suppressionsfixation des VOR und zur Enthemmung vestibulärer Nystagmen. Die Störung der Smooth pursuit äußert sich darin, dass das Auge dem Sehziel nicht adäquat folgen kann. Es hängt der Bewegung also hinterher, was dazu führt, dass das fixierte Ziel zunehmend aus der Fovea gleitet, was durch sog. Aufholsakkaden ausgeglichen werden muss. Die betroffene Person entwickelt demnach eine sakkadierte Blickfolge. In der orthoptischen Untersuchung können zudem ein Blickrichtungsnystagmus (BRN) und ein Reboundnystagmus auffallen. [40]

Welchen Einfluss Kleinhirnläsionen auf den VOR haben können, wurde bereits mehrfach untersucht. [14, 25, 31, 33] Während cerebelläre Läsionen den VOR-Gain selbst nur geringfügig und uneinheitlich (er kann erhöht oder erniedrigt sein) beeinflussen, können Adaptation und Habituation des VOR sehr wohl gestört sein, wie auch die Anpassung des Gains an die jeweiligen visuellen Begebenheiten. [33]

Wie bereits erwähnt, können Störungen des Kleinhirns außerdem eine Enthemmung vestibulärer Nystagmen verursachen. Neben den selteneren zentralen Nystagmus-Formen wie dem Nystagmus alternans, kann ein zentraler Downbeat-Nystagmus (DBN) auftreten. Ein Downbeat-Nystagmus-Syndrom ist charakterisiert durch einen in Primärposition nach unten schlagenden Fixationsnystagmus, der eine rotatorische Komponente hat und beim

Seitblick, beim Blick nach unten und bei Konvergenz verstärkt wird. Ein DBN kann durch Störungen des Vestibulocerebellums oder seltener durch bilaterale, paramediane Hirnstammläsionen verursacht sein, wobei der zugrunde liegenden Pathomechanismus noch nicht genau geklärt ist. Als ursächliche Erkrankungen spielen v. a. craniocervikale Malformationen, cerebelläre Degeneration, vaskuläre und entzündliche Erkrankungen sowie Intoxikationen (Lithium, Antiepileptika) eine Rolle. Bei bis zu knapp der Hälfte der Patienten (38-44%) konnte trotz gründlicher Untersuchung keine Ursache für den DBN gefunden werden, man bezeichnet diesen dann als idiopathisch. Insbesondere in dieser Gruppe fand sich eine hohe Komorbidität zur cerebellären Ataxie, bilateralen Vestibulopathie und peripheren Polyneuropathie. [59]

An extraokulären Symptomen imponiert bei Kleinhirnläsionen die cerebelläre Ataxie, die durch eine Stand-, Gang- und/oder Extremitätenataxie gekennzeichnet ist und durch eine Störung der posturalen Kontrolle und der Feinregulation der Motorik verursacht wird. Ein weiteres typisches cerebelläres Symptom ist die ataktische Dysarthrie.

1.2.2 Bilaterale Vestibulopathie

Die bilaterale Vestibulopathie (BV) ist die häufigste Ursache für bewegungsabhängigen Schwankschwindel, gerade beim älteren Menschen (ca. 6% der Schwindelpatienten). Sie wird durch eine Störung der Funktion bzw. den kompletten Funktionsverlust beider Labyrinth und/oder Gleichgewichtsnerven verursacht. [62] Klinisch ist die BV durch eine Symptomtrias gekennzeichnet: bewegungsabhängiger Schwankschwindel mit daraus resultierender Gangunsicherheit, Oszillopsien (Scheinbewegungen der Umwelt) und Störungen von Raumgedächtnis und Navigation. [6]

Pathophysiologisch kommt die Stand- und Gangunsicherheit durch eine defekte vestibulospinale Haltungsregulation zustande. Die Symptome kommen insbesondere dann zum Tragen, wenn eine Kompensation über das visuelle und das somatosensorische System nicht möglich ist, also v. a. beim Gehen in Dunkelheit und auf unebenem Boden, sowie bei Störungen des Sehens oder der Sensibilität und Propriozeption der Beine (z. B. bei beinbetonter Polyneuropathie).

Die Oszillopsien entstehen dadurch, dass durch die Funktionseinschränkung des VOR das Blickziel nicht auf der Fovea gehalten werden kann. Es kommt also zum Abgleiten des Bildes auf der Retina, was der Patient als Scheinbewegungen erlebt. Dies trifft hauptsächlich auf rasche Kopfbewegungen zu, da für tiefere Frequenzen das visuelle System (Blickfolge, OKN) zuständig ist.

Diagnostiziert wird die BV über verschiedene klinisch-neurologische Untersuchungen wie dem passiven Kopfpulstest nach Halmagyi und Curthoys [28] zur Erfassung von

Hochfrequenzdefiziten des VOR und pathologische Stand- und Gangproben. Um das Ausmaß der Funktionseinschränkung und etwaige Seitendifferenzen erfassen zu können, kann eine kalorische und/oder rotatorische Prüfung mit quantitativer Messung der Augenbewegungen durchgeführt werden, welche Störungen im Niederfrequenzbereich des VOR darstellen kann. [4, 7, 49] Eine ergänzende apparative Untersuchung ist die Messung der cervikalen vestibulär evozierten myogenen Potentiale (cVEMP), welche die Sacculusfunktion widerspiegeln. [11, 29, 61]

Die häufigsten fassbaren Ursachen sind nach aktueller Studienlage: Einnahme ototoxischer Antibiotika (13%), bilateraler M. Meniere, entzündliche Erkrankungen (Meningitis/ Encephalitis/ Cerebellitis), Autoimmunerkrankungen (z. B. Cogan-Syndrom) und hereditäre Erkrankungen (Spinocerebelläre Ataxie Typ 3 und 6, Episodische Ataxie Typ 2, Multisystematrophie). [62] In bis zu 51% der Fälle konnte auch nach umfangreicher Diagnostik keine Ursache für die bilaterale Vestibulopathie gefunden werden, man bezeichnet diese Form als idiopathische BV. Eine BV kann sich auf unterschiedliche Weisen manifestieren: Während bei einigen Patienten der VOR sowohl im Nieder- als auch im Hochfrequenzbereich eingeschränkt ist (pathologischer Kopfimpulstest und pathologische Kalorik), so zeigen manche Patienten eine normale kalorische bzw. rotatorische VOR-Antwort bei pathologischem Kopfimpulstest und umgekehrt. [62]

1.2.3 Cerebelläre Ataxie und bilaterale Vestibulopathie: Ein neues Syndrom?

In der Studie von Zingler et al. [62], die 255 Patienten mit der Diagnose einer bilateralen Vestibulopathie untersucht hat, zeigte sich, dass 25% aller untersuchten Patienten neben den Symptomen der BV auch ein cerebelläres Syndrom aufwiesen, welches bei 83% langsam progredient war. Weiterhin wiesen 32% der Patienten mit CABV (= cerebelläre Ataxie und bilaterale Vestibulopathie) Anzeichen einer peripheren Polyneuropathie (PNP) auf, im Vergleich dazu hatten die BV-Patienten ohne cerebelläre Symptomatik nur in 18% der Fälle eine PNP. Interessant ist auch die Tatsache, dass die Trias aus CA, BV und peripherer PNP eher die Patienten mit einer idiopathischen Form der BV betrifft als Patienten, bei denen eine Ursache für die BV gefunden werden konnte.

Unter Zusammenschau dieser Ergebnisse gehen die Autoren davon aus, dass es sich bei der CABV um ein Syndrom am ehesten neurodegenerativer oder autoimmuner Genese handelt, bei welchem außerdem die peripheren Nerven mit betroffen sind. [62]

Das Auftreten einer bilateralen Vestibulopathie bei Patienten mit cerebellären Syndromen ist bis dato in der Literatur schon wenige Male beschrieben worden [9, 46, 49, 56], allerdings nur bei sehr wenigen Patienten, was auch durch einen inzidentiellen Zusammenhang bedingt

sein könnte. Die Erkenntnisse von Zingler et al. deuten aber auf einen tatsächlichen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen der cerebellären Ataxie und der bilateralen Vestibulopathie hin. In einer Untersuchung von Szmulewicz et al., die 2011 veröffentlicht wurde, beschrieben die Autoren einen Zusammenhang zwischen cerebellärer Ataxie, beidseitigem Vestibularisausfall und sensibler Polyneuropathie („CANVAS“: Cerebellar Ataxia with Neuropathy and Bilateral Vestibular Areflexia Syndrome). [56]

Migliaccio et al. haben 2004 eine kleine Gruppe von lediglich vier Patienten mit CABV untersucht und eine Definition des CABV-Syndroms formuliert: Sie nennen als typisches klinisches Zeichen des CABV-Syndroms eine Beeinträchtigung des visuell unterstützten VOR (vVOR). Der vVOR läuft bei Frequenzen zwischen ca. 0,1 und 1,0 Hz ab, da die Blickstabilisierung in diesem Frequenzbereich sowohl vom vestibulären (über den VOR) als auch vom visuellen System (über OKN und SP) vermittelt wird. Bei einer isolierten BV wird demnach in diesem Frequenzbereich das vestibuläre Defizit durch SP und OKN kompensiert, während bei einer isolierten CA die Kompensation des visuellen Defizits durch einen funktionierenden VOR erfolgt. Der vVOR ist daher nur pathologisch, wenn beide Systeme defekt sind, wie es bei der CABV der Fall wäre. Das klinische Zeichen einer CABV wären demnach sakkadenartige Kompensationsbewegungen bei der Testung des vVOR. [46, 56]

Eine weitere Besonderheit der Okulomotorik bei CABV-Patienten ist, dass die Fixationssuppression des VOR nicht gestört ist, was bei isolierter CA schon zu erwarten wäre. Da die BV-Komponente zu einem Ausfall des VOR führt, haben CABV-Patienten trotz Kleinhirnbeteiligung keine gestörte Suppressionsfixation.

1.3 Zielsetzung und Fragestellung

Über das sog. CABV-Syndrom ist in der bisherigen Literatur nur in sehr wenigen Fällen berichtet worden, eine Ursache für die Erkrankung wurde bisher noch nicht gefunden. Ein möglicher pathophysiologischer Zusammenhang zwischen cerebellärer Ataxie und bilateraler Vestibulopathie ist bereits früher diskutiert worden, allerdings mangelt es an ausführlichen Untersuchungen dieses neuen Syndroms. Migliaccio et al. haben 2004 [46] gezielt CABV-Patienten untersucht, sie definierten eine Störung des vVOR als charakteristisches klinisches Zeichen des Syndroms. Die Studie schloss allerdings lediglich vier Patienten ein, was einem sehr kleinen Patientenkollektiv entspricht, zudem beschränkten sich die Untersuchungen auf die Erfassung von Augenbewegungsstörungen mittels verschiedener Search-Coil-Paradigmen. [46]

Ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen der cerebellären Ataxie und der bilateralen Vestibulopathie ist in Anbetracht der o. g. Befunde von Zingler et al. sehr

wahrscheinlich, für dessen Klärung und die Gewinnung neuer Erkenntnisse sind aber sicherlich weitere Untersuchungen in diese Richtung erforderlich.

Vor diesem Hintergrund formulierten wir als Ziel dieser Studie die Beschreibung und Definition des CABV-Syndroms mit Hilfe elektrophysiologischer, klinischer und apparativer Testmethoden als Voraussetzung für das Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankung und Basis für die Entwicklung neuer Diagnose- und Therapiemöglichkeiten.

Um das Ziel zu erreichen, führten wir im Rahmen der Studie folgende Untersuchungen durch:

- (1) Gezielte Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung: Erfassung bzw. Ausschluss neurologischer und anderer Begleiterkrankungen, Sammlung von Informationen zu Symptomatologie, Ätiologie, Krankheitsverlauf
- (2) Kalorische und rotatorische Testung mittels ENG und VOG: Beurteilung des Niedrigfrequenz-VOR und Bildung zweier Patientengruppen
- (3) Elektromyographie und –neurographie: Erfassung und Charakterisierung einer PNP im Rahmen des CABV-Syndroms
- (4) cVEMP: Beurteilung von Sakkulusbeteiligung beim CABV-Syndrom
- (5) Audiometrie: Zur Erfassung und Charakterisierung von Hörstörungen im Rahmen des CABV-Syndroms und zur Beurteilung der cVEMP
- (6) Posturographische Untersuchung: Zur Erfassung und Klassifizierung möglicher posturaler Störungen
- (7) Voxel basierte Morphometrie/Volumetrie des Kleinhirns mittels MRT zur Darstellung möglicher neuroradiologischer Veränderungen
- (8) Neuroophthalmologische Untersuchung zur Erfassung der für CABV typischen Augenbewegungsstörungen
- (9) Search-Coil-Messungen zur möglichst präzisen Untersuchung der Augenbewegungsstörungen und quantitativen Messung des VOR-Gains

2 Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

- (1) Einschlusskriterien für Patienten: Es wurden Patienten zwischen 18 und 85 Jahren mit cerebellärer Okulomotorikstörung (mit/ohne cerebellärer Ataxie) und beidseits pathologischem Kopfpulstest nach Halmagyi und Curthoys eingeschlossen.
- (2) Ausschlusskriterien für Patienten: Patienten mit anderen relevanten neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen und Patienten, die Medikamente mit Wirkung auf das ZNS einnahmen, wurden ausgeschlossen.
- (3) Ausschlusskriterien für Probanden: Patienten mit jeglichen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen und Patienten, die Medikamente mit Wirkung auf das ZNS einnehmen, wurden ausgeschlossen.

2.1.2 Beschreibung des Patientenkollektivs

Es wurden insgesamt 31 Patienten aus der Schwindelambulanz am Klinikum der Universität München, Campus Großhadern, (14 weiblich, 17 männlich) mit CABV-Syndrom in die Studie aufgenommen und untersucht (Durchschnittsalter: 70,0±8,1 Jahre). Als Voraussetzung der Diagnose einer CABV galt das gleichzeitige Vorliegen eines cerebellären Syndroms (cerebelläre Ataxie, cerebelläre Dysarthrie und/oder cerebelläre Okulomotorikstörungen) und eines beidseits pathologischen Kopfpulstests nach Halmagyi und Curthoys [28] als Ausdruck einer vestibulären Funktionsstörung. Letzterer ist durch zumindest drei erfahrene Mitarbeiter (zwei Ärzte und eine Orthoptistin) der Schwindelambulanz durchgeführt und als pathologisch gewertet worden.

2.2 Untersuchungen

2.2.1 Kalorische und rotatorische Testung mittels ENG bzw. VOG

Zur Testung der Funktion des peripheren Vestibularapparates wurden bei den Patienten eine bithermale kalorische Testung sowie eine Rotationsprüfung durchgeführt.

Die kalorische Prüfung ist die einzige Methode, mit welcher der Bogengangsapparat – genauer gesagt der horizontale Bogengang – seitengetrennt untersucht werden kann. Indem man den Kopf des Patienten in eine entsprechende Position bringt, wird versucht, den horizontalen Bogengang möglichst isoliert zu erregen. Die Erregung wird über eine Spülung des äußeren Gehörgangs mit Wasser erreicht, die einen Temperaturgradienten induziert und zur Bildung eines Wärmestroms führt. Dies wiederum hat eine Endolymphströmung im Bogengang und daraus resultierend eine Cupulaauslenkung zur Folge.

Dazu wurden die Ohren der Probanden je einmal mit warmem (44 °C) und einmal mit kaltem (30 °C) Wasser für je 30 s gespült (20 ml Wasser pro Spülung). Die Reihenfolge war dabei folgende: 1. warmes Wasser, rechtes Ohr, 2. warmes Wasser, linkes Ohr, 3. kaltes Wasser, linkes Ohr, 4. kaltes Wasser, rechtes Ohr. Zusätzlich wurde bei den meisten Patienten eine Eiswasserspülung mit 4°C kaltem Wasser durchgeführt. Dabei wurden 40 ml Eiswasser mit Hilfe einer gebräuchlichen 50 ml-Einwegspritze manuell in die Gehörgänge gespritzt. Vor den Spülungen wurden beide Ohren otoskopisch untersucht, um etwaige Trommelfelldefekte auszuschließen und die Durchgängigkeit der Gehörgänge zu prüfen.

Während der Spülungen wurden die Patienten so positioniert, dass deren Kopf um 60° gegenüber der Vertikalen nach hinten geneigt war, wodurch eine senkrechte Position der horizontalen Bogengänge erreicht wurde.

Nach den Spülungen wurde der Patient gebeten, die Augen geschlossen zu halten, und laut zu rechnen (von 100 abwärts jeweils sieben abziehen). Währenddessen wurden die Augenbewegungen aufgezeichnet. Die Patienten, die mittels VOG untersucht wurden, hatten die Augen während der Aufzeichnung geöffnet.

Die rotatorische Testung wurde auf einem speziell dafür konzipierten Drehstuhl in einer entsprechenden Drehkammer durchgeführt. Der Patient wurde in sitzender Position zunächst nach rechts und anschließend nach links gedreht. Dabei war die Kammer während der Messungen komplett abgedunkelt, der Patient wurde darum gebeten, die Augen geöffnet zu halten. Die Rotation dauerte jeweils inkl. Beschleunigungsphasen 90 s und erfolgte mit einer konstanten Geschwindigkeit von 90 °/s. Im Anschluss an eine Drehung wurden Geschwindigkeit und Dauer des postrotatorischen Nystagmus gemessen. Die rotatorische Testung wurde bei 19 Patienten lediglich ergänzend durchgeführt und bei den Subgruppenanalysen nicht weiter berücksichtigt.

Die Registrierung des Nystagmus erfolgte bei 19 Patienten mittels ENG (Igor Pro Wave Metrics Software Version 3.13, Wave Metrics, Inc. Lake Oregon, USA) und bei zwölf Patienten mittels EyeSeeCam VOG (www.eyeseecam.com).

Als pathologisch galt die Kalorik bei beiden Untersuchungstechniken, wenn die mittlere maximale Geschwindigkeit der langsamen Phase des Nystagmus (= mean peak slow phase velocity, mean peak SPV) weniger als 5 °/s betrug.

2.2.2 Gezielte Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung

Bei jedem der Patienten wurde mit Hilfe eines speziell auf die Studie zugeschnittenen, standardisierten Anamnesebogens (s. Anhang) eine ausführliche und gezielte Anamnese durchgeführt, in der insbesondere Symptomatik, Krankheitsverlauf, Vorerkrankungen, Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperlipidämie, Rauchen, Alkohol), Familien- und Sozialanamnese erfragt wurden. Zudem wurden die Patienten gezielt nach möglichen Ursachen für das Auftreten der Erkrankung gefragt, insbesondere nach der Familienanamnese bezüglich Schwindel, Gangstörungen oder anderer neurologischer Erkrankungen, Begleit- bzw. Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahmen (z. B. Einnahme ototoxischer Aminoglykoside).

Folgende Symptome wurden in der Anamnese systematisch erfragt: Gangunsicherheit, Verschlechterung der Gangunsicherheit in Dunkelheit oder auf unebenem Boden, Dauerschwindel oder Schwindelattacken aktuell oder in der Vergangenheit, Art des Schwindels (Dreh- oder Schwankschwindel), Begleitsymptome in der Attacke (Übelkeit, Hörstörungen, Tinnitus, Sehstörungen, Doppelbilder, Benommenheit usw.), Oszillopsien, Doppelbilder, Sehstörungen, Hörminderung, Tinnitus, räumliche Orientierungsstörung bzw. Störung des räumlichen Gedächtnisses, Extremitätenataxie, Dysarthrie, Kopfschmerzen. Zudem wurde der Beginn und der Verlauf der Symptomatik erfragt sowie eventuelle Therapieversuche und -erfolge.

Bei allen Patienten wurde eine klinisch-neurologische Untersuchung mit im Vordergrund stehender Prüfung des vestibulären Systems, der Okulomotorik und cerebellärer Symptome (Stand-, Gang-, Rumpfataxie, Dysarthrie) durchgeführt. Der VOR wurde mit dem Kopfpulstest nach Halmagyi und Curthoys getestet. Zur klinischen Erfassung einer PNP beinhaltete die Untersuchung eine umfassende sensorische Untersuchung (Berührungs-, Temperatur- und Schmerzempfindung, Spitz-Stumpf-Diskriminierung, Vibrationsempfindung, Lagesinn) und eine Testung der Muskeleigenreflexe.

2.2.3 Neuroophthalmologische Untersuchung

Bei jedem Patienten wurde eine ausführliche orthoptische Untersuchung durch hierfür speziell ausgebildetes und erfahrenes Personal durchgeführt (s. Zinger et al. [62]).

Untersucht wurden insbesondere: Augenmotilität, Spontannystagmus, BRN, Reboundnystagmus, Provokationsnystagmus, Blickfolge, Sakkaden, OKN, Fixationssuppression des VOR. Der VOR wurde mit dem Kopfpulstest nach Halmagyi und Curthoys [28] getestet. Zudem wurden die Augen mittels Scanning-Laser-Ophthalmoskop (SLO) untersucht.

2.2.4 Search-Coil

Eine der präziseiten Untersuchungen, um Augenbewegungsstörungen zu erfassen, ist die Search-Coil-Methode, die ursprünglich von Robinson [50] und Collewyn [13] entwickelt wurde. Sie ermöglicht die Aufzeichnung dreidimensionaler Augenbewegungen und reagiert schon auf kleinste Bewegungen der Bulbi. Die Messung erfolgt mittels Spulen (engl. Coil oder Search Coil), die in drei rechtwinklig angeordnete magnetische Wechselfelder gebracht werden. Die Spulen messen Induktionsspannungen, die von den Magnetfeldern erzeugt werden und von der Lage der Spulen bzw. deren Winkel zum Magnetfeld abhängig sind.

Zur Aufzeichnung der Augenbewegungen sind die Spulen in einen weichen und elastischen Silikonring eingebettet, der nach vorheriger Lokalanästhesie, ähnlich einer Kontaktlinse auf das Auge aufgelegt wird. Die Search-Coil-Technik ist zwar ein im Vergleich zu anderen Methoden relativ invasives Verfahren, sie ermöglicht aber eine hohe räumliche und zeitliche Auflösung der Augenbewegungen und erlaubt zudem die Registrierung torsioneller Augenbewegungen.

Unser Search Coil System bestand aus einem würfelförmigen Aluminiumrahmen (Seitenlänge 140 cm), das drei orthogonale Magnetfelder produziert (Remmel, MA, USA). Die Bewegungen des linken Auges um die horizontale (z-), vertikale (y-) und torsionelle (x-) Achse wurden mittels dualer Search-Coil-Technik (Skalar, Delft, Niederlande) erfasst. Die Aufnahme von Spulen- und Zielpositionen erfolgte mit einer Frequenz von 1 kHz.

Unmittelbar vor jeder Messreihe wurde eine Kalibration durchgeführt. Zum genauen Vorgehen während der Kalibration siehe Glasauer et al. [23]

Während der Messungen saß der Patient aufrecht in der Mitte des Aluminiumrahmens, der Kopf wurde mittels einer Kinnstütze stabilisiert. Vor dem Auflegen der Spule auf das linke Auge, wurde dieses mittels einer Oxybuprocain-HCl-Lösung 4% anästhesiert. Die Aufzeichnungen fanden in einem abgedunkelten Raum statt und der Patient wurde aufgefordert, einen Laserpunkt (Größe: 0,1°) zu fixieren, der auf eine Leinwand (Entfernung: 140 cm) in Blickrichtung des Patienten projiziert wurde.

Folgende Paradigmen wurden untersucht:

1. Horizontaler Kopfimpulstest (Horizontal head impulses, hHIT): Zur Testung des VOR-Gains wurden bei den Patienten schnelle, horizontale Kopfdrehungen durchgeführt (Kopfimpulse nach Halmagyi und Curthoys [3, 28]). Die Kopfimpulse wurden manuell durch einen erfahrenen Untersucher gesetzt und waren für den Patienten nicht vorhersehbar (weder Drehrichtung noch -zeitpunkt). Gewertet wurden nur die Impulse mit einer erreichten Spitzengeschwindigkeit von 75 °/s innerhalb der ersten 150 ms, mit einer Beschleunigung von 1000 °/s² und wenn die Kopfgeschwindigkeit vor Auslösung des Impulses unter 20 °/s betrug. [24]

2. Blickfolge: Die langsame Blickfolge (Smooth pursuit) wurde getestet, indem der Patient dazu aufgefordert wurde, den Laserpunkt zu fixieren, während sich dieser mit einer Frequenz von 0,167 Hz auf einer horizontalen ($\pm 17^\circ$) bzw. einer vertikalen ($\pm 17^\circ$) Linie auf der Leinwand hin und her bewegte, ohne dabei den Kopf zu bewegen. Bei einem Patienten konnte die langsame Blickfolge aufgrund technischer Probleme nicht untersucht werden.
3. VOR bei mittleren Frequenzen (middle frequency VOR): Die Patienten wurden aufgefordert den zentralen Laserpunkt zu fixieren während der Untersucher den Kopf mit einer Frequenz von 0,33 Hz mit Hilfe eines Metronoms horizontal drehte, wobei der restliche Raum abgedunkelt war (VOR light). Anschließend wurde der Laser ausgeschaltet (2), und die Patienten aufgefordert weiterhin geradeaus zu blicken, wie wenn das Ziel immer noch da wäre, während sie sich in kompletter Dunkelheit (VOR dark) befanden.
4. Fixationssuppression: In diesem Paradigma sollten die Patienten ein Ziel fixieren, das von einem Laser ausging, das an einem Kopfring fixiert war, während der Kopf horizontal gedreht wurde. Auf diese Weise wurde die Fixationssuppression des VOR (VOR supp) untersucht.

Die Auswertung der Paradigmen erfolgte mittels MatLab (The Mathworks, Natick, MA, USA). Dabei wurde vorgegangen wie in den Studien von Glasauer et al. [23, 24]
Der VOR- bzw. hHIT-Gain wurde berechnet als Augengeschwindigkeit/Kopfgeschwindigkeit.

2.2.5 Elektromyographie und –neurographie

Die Durchführung einer Elektromyographie (EMG) und einer Elektroneurographie zur Messung der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) wurde zur Feststellung und Charakterisierung einer PNP durchgeführt und war untersuchungstechnisch auf diese Fragestellung beschränkt. Es wurden jeweils mehrere sensorische und motorische Nerven an den Extremitäten beider Seiten untersucht. Folgende Nerven wurden untersucht: N. medianus, N. ulnaris, N. peroneus communis, N. tibialis und/oder N. suralis. Das EMG wurde in der Regel vom M. tibialis anterior abgeleitet. Aufgrund der Untersuchungen konnte eine Aussage getroffen werden, ob eine PNP vorliegt, und welche Charakteristika diese aufweist (vorwiegend motorisch, sensorisch oder sensomotorisch; vorwiegend axonal, demyelinisierend oder gemischt axonal-demyelinisierend; arm- oder beinbetont).

Die Diagnose einer axonalen PNP wurde aufgrund einer verminderten Amplitude, die einer demyelinisierenden PNP bei Reduktion der NLG gestellt. Die Normalwerte für Amplitude und NLG wurden altersabhängigen Tabellen aus der Neurologischen Klinik der Universität München entnommen.

Bei drei Patienten konnten die Untersuchungen aus diversen Gründen nicht durchgeführt werden. Drei weitere Patienten erhielten lediglich eine Elektroneurographie, da sie zum Untersuchungszeitpunkt gerinnungshemmende Medikamente (Marcumar) einnahmen.

2.2.6 Cervikale vestibulär evozierte myogene Potentiale (cVEMP)

Die Messung der cVEMP ist eine Technik zur Untersuchung der Sacculusfunktion und dessen Reflexbogen, der sich aus Sacculus – inferiorer N. vestibularis – Vestibulariskerne – medialer vestibulospinaler Trakt (MVST) – Motoneuron der Halsmuskulatur (z. B. M. sternocleidomastoideus = SCM) zusammensetzt. Ausgelöst wird der Reflex (VCR = vestibulo-collic reflex) durch einen kurzen akustischen Stimulus (monauraler Klicklaut), infolge dessen sich im ipsilateralen SCM bestimmte Potentiale, die sog. cVEMP, ableiten lassen. Diese Potentiale (p14/n21) spiegeln eine synchrone Entladung von Muskelzellen wider und werden mittels Oberflächen-EMG aufgezeichnet. Aufgrund der Lokalisation des Sacculus und dessen Geräuschempfindlichkeit wird angenommen, dass die cVEMP dessen Funktion widerspiegeln.

Die Ableitung und Registrierung der cVEMP erfolgte durch eine erfahrene MTA mittels des EMG-Geräts Viking IV P (Nikolet Biomedical Inc, Madison, WI, USA). Das EMG-Signal wurde über Oberflächenelektroden aufgezeichnet, welche symmetrisch im mittleren Drittel beider SCM platziert waren, die Referenzelektrode wurde auf dem oberen Sternum platziert. Die Untersuchung der Patienten erfolgte in auf dem Rücken liegender Position. Zur Aktivierung der SCM wurden die Patienten dazu aufgefordert, während der Stimulationssequenzen ihren Kopf von der Liege abzuheben. Zwei Stimulationssequenzen bestehend aus je 100 Klicklauten wurden jedem Ohr präsentiert, wobei die Stimuli folgende Eigenschaften aufwiesen: Frequenz = 500 Hz, Intensität = 135 dB SPL, Dauer = 3 ms. Die Geräusche wurden den Patienten über Kopfhörer präsentiert, dabei wurde jedes Ohr einzeln stimuliert.

Das EMG-Signal wurde Bandpass gefiltert und über ein Intervall von 50 ms gemittelt. Gemessen wurden die ipsilateralen Latenzen der p14- und n21-Wellen sowie die Peak-to-Peak-Amplitude zwischen p14 und n21.

Als pathologisch galten die cVEMP bei einer verminderten p14-n21-Amplitude ($< 100 \mu\text{V}$) sowie bei der Abwesenheit eines p14-n21-Wellenkomplexes. Die Messung der p14-n21-Interamplitude scheint die zuverlässigste Methode zur Beurteilung der cVEMP zu sein, während die Latenz weniger zuverlässig ist. [32]

2.2.7 Audiometrie

Um mögliche Hörstörungen bei den Patienten zu erfassen, wurde eine Audiometrie durchgeführt. Dabei wurden Luft- und Knochenleitung beidseits bei den Frequenzen 0,125 kHz, 0,25 kHz, 0,5 kHz, 0,75 kHz, 1 kHz, 1,5 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz, 6 kHz, 8 kHz und 12 kHz mittels Audiometer (Maico ST 30, MAICO Diagnostic GmbH, Berlin, Deutschland) gemessen.

Der Grad der Hypakusis wurde folgendermaßen definiert: Hörverlust bis 20 dB = normal, Hörverlust von mehr als 20 und weniger als 40 dB = leichtgradig, Hörverlust von mehr als 40 und weniger als 60 dB = mittelgradig, Hörverlust von mehr als 60 dB und weniger als 80 dB = hochgradig. Die Frequenzbereiche wurden folgendermaßen definiert: Tieftonbereich = 0,125 kHz bis < 0,5 kHz, Mitteltonbereich = 0,5 bis < 2 kHz, Hochtonbereich \geq 2 kHz. Zur Unterscheidung zwischen Schallleitungsstörung (SLS) und Schallempfindungsstörung (SES) wurde die Knochenleitungs-Luftleitungsdifferenz bestimmt. Betrug diese 15 dB und mehr, so wurde von einer SLS (isoliert oder kombiniert) gesprochen.

2.2.8 Voxel-basierte Morphometrie/Volumetrie des Kleinhirns mittels MRT

Die Voxel-basierte Morphometrie (VBM) ist eine Technik, die neuroanatomische Unterschiede durch den direkten Vergleich einzelner Voxel darstellt. Dabei werden mittels des Programms Statistical Parametric Mapping (SPM) T1-gewichtete Dünnschichtsequenzen zweier Gruppen Voxel für Voxel verglichen. [18] Als Ergebnis erhält man eine statistische parametrische Skizze des Gehirns, in der dargestellt ist, in welchen Regionen sich die Konzentration oder das Volumen an grauer Substanz beim Vergleich der Gruppen signifikant unterscheidet. [51] Mit dieser Methode können morphologische Veränderungen des Gehirns detektiert und quantitativ und statistisch evaluiert werden. [1, 2, 58]

In unserer Studie sollte insbesondere die Frage beantwortet werden, ob bei Patienten mit CABV-Syndrom morphologische Veränderungen bzw. Atrophien des Kleinhirns oder Hippocampus bestehen. Diese Ergebnisse sollten mit den übrigen erhobenen neurophysiologischen und klinischen Befunden verglichen und korreliert werden.

Bei 20 Patienten (70 ± 9 Jahre, sieben weiblich), von denen 13 Patienten eine normale kalorische Erregbarkeit aufwiesen, wurde ein cMRT-Scan durchgeführt. Diese wurden mit einem alters- und geschlechtsgematchten Normkollektiv aus 19 gesunden Probanden verglichen (66 ± 9 Jahre, acht weiblich).

Alle MRT-Messungen wurden mittels eines 3.0 Tesla Scanners (Signa HDx, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) und einer Standard-8-Kanal-Kopfspule durchgeführt.

Eine dreidimensionale FSPGR (fast-spoiled gradient recalled)-Sequenz mit einer Voxelgröße von 0,86 mm x 0,86 mm x 1,4 mm wurde zur Erstellung von T1-gewichteten Aufnahmen aller gemessenen Patienten und Probanden genutzt.

Die Auswertung erfolgte mittels VBM. Hierfür verwendeten wir SPM5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) und die VBM 5.1 toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>), die Berechnungen erfolgten mittels Matlab (The MathWorks, Natick, MA, USA). Die statistische Auswertung erfolgte mittels eines Zweistichproben-T-Tests. Mittels SPM konnten wir Gehirnregionen mit signifikanter Differenz des Volumens der grauen Substanz zwischen Patienten und Kontrollpersonen detektieren. [19] In einem zweiten Schritt erfolgte schließlich die Korrelation zwischen Volumen der grauen Substanz im Kleinhirn und der mean peak slow phase velocity des kalorisch induzierten Nystagmus innerhalb der Patientengruppe. Eine region of interest (ROI), welche das gesamte Kleinhirn umfasst, wurde mittels WFU Pickatlas toolbox (ANSIR Laboratory, Wake Forest University, Winston-Salem, NC, USA) geschaffen. [43]

2.2.9 Posturographie

Zur Messung der posturalen Stabilität wurde bei den Patienten eine Posturographie zur Registrierung der Körperschwankungen durchgeführt. [38, 39] Dabei wurden zehn verschiedene Paradigmen zunehmender Schwierigkeit über einen Zeitraum von jeweils 30 s gemessen. Die Paradigmen lauteten wie folgt: 1. Stehen auf Messplattform mit offenen Augen, Blick geradeaus, 2. Stehen auf Messplattform mit geschlossenen Augen, Blick geradeaus, 3. Stehen auf Messplattform mit offenen Augen, Kopf rekliniert, 4. Stehen auf Messplattform mit geschlossenen Augen, Kopf rekliniert, 5. Stehen auf Schaumstoffplatte mit offenen Augen, Blick geradeaus, 6. Stehen auf Schaumstoffplatte mit geschlossenen Augen, Blick geradeaus, 7. Stehen auf Schaumstoffplatte mit offenen Augen, Kopf rekliniert, 8. Stehen auf Schaumstoffplatte mit geschlossenen Augen, Kopf rekliniert, 9. Tandemstand auf Schaumstoffplatte mit offenen Augen, Blick geradeaus, 10. Tandemstand auf Schaumstoffplatte mit geschlossenen Augen, Blick geradeaus.

Die Aufzeichnung erfolgte über eine spezielle Messplattform, mit der durch Körperschwankungen verursachte Kraftänderungen registriert werden konnten (Kistler Type 9281, Kistler AG, Winterthur, Schweiz). Die Messungen erfolgten alle bei aufrechtem Stand, die Füße waren dabei in einem Winkel von 30° gespreizt, beide Arme hingen locker neben dem Körper. Die Kraftänderungen im COP (center of pressure), dem Angriffspunkt des Kraftvektors wurden in der X- (rechts-links) und der Y- (vor-zurück) Achse aufgezeichnet sowie die Gewichtskraft $F_{(N)}$ (Z-Koordinate). Für die schwierigeren Paradigmen wurde eine

Schaumstoffplatte (Dicke = 10 cm, spezifisches Gewicht = 40 g/dm³) verwendet, die zwischen Messplattform und einer harten Standplattform gelegt wurde.

Zum Schutz der Patienten vor Stürzen befand sich um die Messplattform herum ein hüfthohes Geländer, an dem sich die Patienten bei Sturzgefahr auffangen konnten.

Die interessierenden Parameter der Messungen waren der total sway path und der root mean square. Außerdem wurde eine fast Fourier Analyse (FFT) durchgeführt, um die Frequenzverteilung der Körperschwankungen zu quantifizieren.

2.2.10 Statistische Analysen

Für die statistischen Analysen verwendeten wir SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) Vers. 18 und MatLab (The Mathworks, Natick, MA, USA) Version 7.1. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt. Die Zwischengruppenvergleiche (bzgl. Oszillopsien, Fixationssuppressionstörung des VOR, Polyneuropathie, Hypakusis) wurden mittels des exakten Testes auf Unabhängigkeit nach Fisher durchgeführt. Für die statistischen Analysen der Search-Coil-Ergebnisse verwendeten wir MatLab Version 7.1.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Daten aus der Schwindelambulanz des Klinikums der Universität München, Campus Großhadern

In der Studie von Zingler et al. 2007 [62] sind alle Patienten erfasst worden, bei denen in den Jahren 1988 bis 2005 in der Schwindelambulanz der Neurologischen Klinik der LMU München eine bilaterale Vestibulopathie (mit oder ohne pathologischer Kalorik) diagnostiziert worden war. Von diesen 255 Patienten zeigten 65 Patienten zusätzlich ein cerebelläres Syndrom.

Im Rahmen unserer Studie sind zusätzlich die Patienten erfasst worden, bei welchen in den folgenden Jahren (2005 – Mitte 2008) die Diagnose einer bilateralen Vestibulopathie mit cerebellärem Syndrom und/oder Downbeat-Nystagmus-Syndrom als Nebendiagnose – oder umgekehrt – gestellt worden war. In diesem Zeitraum sind noch einmal zusätzlich 53 Patienten dazugekommen, womit zwischen 1988 und Mitte 2008 bei 118 Patienten der Schwindelambulanz die Diagnose einer CABV – sofern man diese nur aus rein klinischen Gesichtspunkten betrachtet – hätte gestellt werden können.

3.2 Kalorische und rotatorische Testung mittels ENG bzw. VOG

Von den 31 Studienpatienten erhielten alle Patienten eine kalorische Testung. Insgesamt 17 Patienten erfüllten die im Methodenteil beschriebenen Kriterien für eine verminderte Erregbarkeit in der kalorischen Prüfung. Von diesen zeigten wiederum vier Patienten eine komplette Unerregbarkeit beider Vestibularorgane, was bedeutet, dass weder durch die drei Spülungen (44°/30°/Eiswasser) noch durch die Drehprüfungen ein Nystagmus ausgelöst werden konnte. Eine einseitig pathologische Kalorik konnte bei fünf Patienten festgestellt werden, davon hatten zwei Patienten eine komplette unilaterale Unerregbarkeit und drei Patienten eine einseitige Untererregbarkeit in der Kalorik.

Anhand der Ergebnisse der kalorischen Testungen des VOR, bildeten wir zwei Gruppen von Patienten. Die eine Gruppe bestand aus Patienten, die zusätzlich zum pathologischen Kopfpulstest auch in der Kalorik ein vestibuläres Defizit (Un- oder Untererregbarkeit) aufwiesen: **CACR** (=cerebellar ataxia, caloric responsiveness)- (17 Patienten mit einer peak slow-phase velocity < 5 °/s auf zumindest einer Seite; Durchschnittsalter 71,8±7,4 Jahre). Die Patienten der zweiten Gruppe hatten zwar einen pathologischen Kopfpulstest, zeigten aber in der Kalorik eine ausreichende bzw. normale vestibuläre Antwort: **CACR+** (14

Patienten mit beidseitig erhaltener kalorischer Erregbarkeit ≥ 5 %/s; Durchschnittsalter $67,8 \pm 8,6$).

Diese beiden Gruppen (CACR- vs. CACR+) behielten wir auch in den folgenden Untersuchungen und Auswertungen bei, so dass ein Vergleich dieser beiden Patientengruppen hinsichtlich verschiedener Aspekte wie Klinik, Komorbidität und Abschneiden in den verschiedenen Untersuchungen möglich war. Hieraus sollten Schlüsse gezogen werden, ob es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gibt, die eine klinische Unterscheidung zwischen CABV mit pathologischer Kalorik (CACR-) und CABV mit normaler Kalorik (CACR+) nötig machen. Dies ist insofern wichtig, da wir nicht genau wissen, inwiefern cerebelläre Fehlfunktionen den VOR beeinflussen können bzw. klinisch eine bilaterale Vestibulopathie vortäuschen können.

3.3 Gezielte Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung

3.3.1 Symptomatologie

Als typische Symptome einer BV werden in der Literatur v. a. Gangstörungen mit Zunahme bei Dunkelheit und auf unebenem Boden, Oszillopsien und Störungen des räumlichen Gedächtnisses genannt. Von den 31 untersuchten Patienten gaben 100% Gangstörungen an (bei 65% der Patienten nahmen diese bei Dunkelheit zu, 87% bemerkten eine Zunahme auf unebenem Boden), 65% der Patienten waren Oszillopsien aufgefallen und 29% gaben an, dass sie eine Störung des räumlichen Gedächtnisses bzw. des Orientierungsvermögens bemerkt hatten.

An cerebellären Symptomen überwogen neben der Ataxie insbesondere die Okulomotorikstörungen. Bei allen Patienten zeigten sich cerebelläre Okulomotorikstörungen (siehe dazu auch Ergebnisse der neuroophthalmologischen Untersuchung und Search-Coil-Messungen), wobei diese im Schweregrad stark variierten und nicht alle Patienten diese als störend empfanden. 14 Patienten (acht aus der CACR- Gruppe, sechs aus der CACR+ Gruppe) hatten ein sog. Downbeat-Nystagmus-Syndrom unterschiedlicher Ausprägung. 25 der Patienten hatten anamnestisch und/oder in der klinisch-neurologischen Untersuchung eine Extremitätenataxie, 28 von ihnen eine Gangataxie. 22 der Patienten klagten über ständig vorhandene oder gelegentlich auftretende Episoden mit Dysarthrie.

25 Patienten berichteten über Dauerschwindel, davon 23 über Schwankschwindel und zwei über Benommenheitsschwindel.

Vier Patienten hatten über zusätzlich auftretende Drehschwindelattacken geklagt, drei Patienten berichteten über attackenartige Verschlechterung des Schwankschwindels. An Begleitsymptomen in der Attacke wurden Übelkeit, Diplopie, Hörstörungen und/oder

Sehstörungen genannt. Die Dauer der Attacken betrug dabei von einigen Sekunden bis ca. einer Stunde, die Frequenz von ein bis zwei Mal pro Woche bis mehrmals täglich.

Doppelbilder wurden von 20 Patienten angegeben.

15 Patienten gaben eine beidseitige Schwerhörigkeit an, bei den meisten der getesteten Patienten ließ sich eine Hypakusis oder zumindest eine Presbyakusis mittels Audiogramm nachweisen.

An zusätzlichen neurologischen Symptomen zu den oben genannten, klagten zwei Patienten über einen Kopftremor, eine Patientin über einen Tremor der Hände, eine Patientin über Gedächtnisstörungen und ein Patient über Faszikulationen.

Im Vergleich beider Gruppen fiel auf, dass die Patienten aus der CACR- Gruppe öfter Oszillosien hatten als die Patienten aus der CACR+ Gruppe (76,5% vs. 50%).

Eine Übersicht über alle Patienten und deren Klinik liefert Tab. 1. Die Patienten aus der CACR- Gruppe sind farbig gekennzeichnet.

Pat	Geschlecht	Alter, J.	Alter bei Beginn, J.	Pathologische Kalorik (bilateral, unilateral, nein)	Okulomotorikstörungen	Neurologische Störungen
1	w	72	51	unilateral	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, DBN, horizontaler und vertikaler BRN, OKN vermindert, hypometrische Sakkaden, gestörte Fixationssuppression des VOR, Diplopie	Gangstörungen; Gang-, Stand- und Extremitätenataxie; Dysarthrie; Kopftremor
2	m	67	64	Bilateral	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, DBN, horizontaler und vertikaler BRN, OKN vermindert	Gangstörungen; Gang-, Stand- und Extremitätenataxie; PNP
3	m	65	60	Bilateral	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, horizontaler BRN, Provokationsnystagmus nach unten, vertikaler OKN vermindert, gestörte Fixationssuppression des VOR	Gangstörungen; Gang- und Standataxie; Dysarthrie; PNP
4	m	68	59	Nein	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, horizontaler und vertikaler BRN, OKN vermindert, Sakkaden verlangsamt, gestörte Fixationssuppression des VOR	Gangstörungen; Gang-, Stand- und Extremitätenataxie; Dysarthrie; PNP
5	w	64	63	Nein	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, DBN, horizontaler und vertikaler BRN, OKN vermindert, hypometrische Sakkaden, Diplopie	Gangstörungen; Gangataxie; Dysarthrie
6	m	79	74	Bilateral	Blickfolge vertikal gestört, DBN bei Konvergenz, horizontaler BRN, Provokationsnystagmus nach unten, gestörte Fixationssuppression des VOR	Gangstörungen; Gang- und Extremitätenataxie; PNP
7	w	73	63	Bilateral	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, DBN bei Konvergenz, horizontaler und vertikaler BRN, OKN vermindert, Sakkaden hypometrisch und verlangsamt, Reboundnystagmus, Diplopie	Gangstörungen; Gang-, Stand- und Extremitätenataxie; Dysarthrie; PNP
8	w	83	81	unilateral	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, DBN, horizontaler und vertikaler BRN, horizontaler OKN vermindert, gestörte Fixationssuppression des VOR, Diplopie	Gangstörungen; PNP
9	m	57	46	Bilateral	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, DBN, horizontaler und vertikaler BRN, vertikaler OKN vermindert, hypermetrische Sakkaden	Gangstörungen; Gang-, Stand- und Extremitätenataxie; Dysarthrie; PNP
10	w	77	66	unilateral	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, DBN, horizontaler und vertikaler BRN, vertikaler OKN vermindert, Sakkaden verlangsamt, vertikal gestörte Fixationssuppression des VOR, Diplopie	Gangstörungen; Gang-, Stand- und Extremitätenataxie; Dysarthrie; Tremor; Gedächtnisstörung; PNP
11	m	77	22	Nein	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, horizontaler und vertikaler BRN, gestörte Fixationssuppression des VOR, Diplopie	Gangstörungen; Gang-, Stand- und Extremitätenataxie; Dysarthrie; PNP

12	m	68	60	Bilateral	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, Upbeat-Nystagmus (UBN) bei Konvergenz, horizontaler und vertikaler BRN, OKN gestört, gestörte Fixationssuppression des VOR, Reboundnystagmus, Diplopie	Gangstörungen; Gang-, Stand- und Extremitätenataxie; Dysarthrie; PNP
13	w	44	30	Nein	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, horizontaler und vertikaler BRN, hypermetrische Sakkaden, Diplopie	Gangstörungen; Gang-, Stand- und Extremitätenataxie; Dysarthrie; PNP
14	m	79	77	Bilateral	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, horizontaler und vertikaler BRN, Provokationsnystagmus nach links, OKN vermindert, Reboundnystagmus, Diplopie	Gangstörungen; Gang-, Stand- und Extremitätenataxie; Dysarthrie (zwei Episoden), PNP
15	m	79	73	Bilateral	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, horizontaler BRN, gestörte Fixationssuppression des VOR	Gangstörungen; Gang- und Extremitätenataxie; PNP
16	w	69	61	Nein	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, DBN, horizontaler und vertikaler BRN, OKN gestört, gestörte Fixationssuppression des VOR, Diplopie	Gangstörungen; Gang-, Stand- und Extremitätenataxie; Dysarthrie; Kopftremor
17	m	78	58	Bilateral	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, DBN, horizontaler und vertikaler BRN, OKN vermindert, Diplopie	Gangstörungen; Gang-, Stand- und Extremitätenataxie; Dysarthrie; PNP
18	w	75	68	Nein	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, DBN, horizontaler und vertikaler BRN, horizontal gestörter, vertikal fehlender OKN, gestörte Fixationssuppression des VOR, Reboundnystagmus	Gangstörungen; Gang-, Stand- und Extremitätenataxie; Dysarthrie; PNP
19	w	71	50	Nein	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, DBN, horizontaler und vertikaler BRN, OKN vermindert, gestörte Fixationssuppression des VOR, Diplopie	Gangstörungen; Gang-, Stand- und Extremitätenataxie; Dysarthrie; PNP
20	w	65	61	Bilateral	Blickfolge vertikal gestört, DBN, gestörte Fixationssuppression des VOR vertikal, Reboundnystagmus, Diplopie	Gangstörungen; PNP
21	w	65	63	Nein	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, horizontaler und vertikaler BRN, Provokationsnystagmus nach unten	Gangstörungen; Gang- und Extremitätenataxie; Dysarthrie
22	m	66	63	Nein	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, DBN, OKN vermindert, gestörte Fixationssuppression des VOR, Diplopie	Gangstörungen; Gangataxie; Dysarthrie
23	m	69	53	Bilateral	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, horizontaler BRN, Provokationsnystagmus nach links, OKN gestört, hypermetrische Sakkaden	Gangstörungen; Gang-, Stand- und Extremitätenataxie; Dysarthrie; PNP
24	m	65	63	Nein	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, DBN, horizontaler und vertikaler BRN, gestörte Fixationssuppression des VOR	Gangstörungen; Gang- und Extremitätenataxie; Dysarthrie; PNP
25	w	61	50	unilateral	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, UBN, horizontaler und vertikaler BRN, Provokationsnystagmus nach links, OKN gestört, hypermetrische Sakkaden, gestörte Fixationssuppression des VOR, Reboundnystagmus, Diplopie	Gangstörungen; Gang- und Extremitätenataxie
26	w	70	61	Bilateral	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, horizontaler und vertikaler BRN, vertikaler OKN vermindert, hypermetrische Sakkaden, Diplopie	Gangstörungen; Gang-, Stand- und Extremitätenataxie; Dysarthrie; PNP
27	w	79	69	unilateral	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, DBN, horizontaler und vertikaler BRN, OKN vermindert und nach oben fehlend, hypometrische Sakkaden, gestörte Fixationssuppression des VOR, Diplopie	Gangstörungen; Gang- und Standataxie; Dysarthrie; PNP
28	m	75	54	Nein	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, DBN, horizontaler und vertikaler BRN, gestörte Fixationssuppression des VOR, Diplopie	Gangstörungen; Gang-, Stand- und Extremitätenataxie; Dysarthrie; PNP
29	m	62	58	Nein	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, DBN bei Konvergenz, horizontaler und vertikaler BRN, Provokationsnystagmus nach unten, hypermetrische Sakkaden, gestörte Fixationssuppression des VOR, Reboundnystagmus	Gangstörungen; Gang-, Stand- und Extremitätenataxie

30	m	69	66	Nein	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, UBN, horizontaler und vertikaler BRN, Provokationsnystagmus nach rechts, vertikaler OKN vermindert, gestörte Fixationssuppression des VOR, Reboundnystagmus, Diplopie	Gangstörungen; Gang- und Extremitätenataxie; PNP
31	m	79	59	Nein	Blickfolge horizontal und vertikal gestört, horizontaler BRN, OKN vermindert, Sakkaden hypometrisch und verlangsamt, Reboundnystagmus, Diplopie	Gangstörungen; Gang-, Stand- und Extremitätenataxie; Dysarthrie

Tab. 1: Übersicht über alle Studienpatienten und deren Klinik (CACR- Patienten sind farbig unterlegt).

3.3.2 Krankheitsbeginn und Verlauf

Das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn betrug insgesamt $59,8 \pm 11,9$ Jahre (Spektrum: 23-81 Jahre). Während die Patienten mit pathologischer Kalorik (CACR-) zum Zeitpunkt der Erkrankung durchschnittlich älter waren ($63,0 \pm 9,8$ Jahre; Krankheitsdauer $8,6 \pm 5,1$ Jahre), betrug das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn in der anderen Gruppe $55,7 \pm 13,3$ Jahre (Krankheitsdauer $12,1 \pm 14,1$; s. Abb. 3 A).

Bei dem Großteil der Patienten hatten die Beschwerden im Laufe der Erkrankung kontinuierlich zugenommen ($n = 29$; 93,5%), lediglich bei zwei Patienten aus der CACR+ Gruppe sind die Symptome nahezu konstant geblieben, wobei der Beobachtungszeitraum stark variierte, da bei manchen Patienten der Erkrankungsbeginn erst kurze Zeit zurück lag. Bei den Patienten mit einer Verschlechterung im Krankheitsverlauf konnte man unterscheiden zwischen denen mit chronisch-progredientem Verlauf ($n = 26$; 83,9%) und denen mit schubweise verlaufender Verschlechterung ($n = 3$; 9,7%), wobei letztere die wesentlich kleinere Gruppe ausmachten (s. Abb. 3 B).

Bei sechs von den Patienten mit einem chronisch-progredienten Verlauf war die Symptomatik plötzlich aufgetreten und hatte anschließend progredient zugenommen.

Im Vergleich beider Studiengruppen fielen keine wesentlichen Unterschiede bezüglich des Krankheitsverlaufs auf.

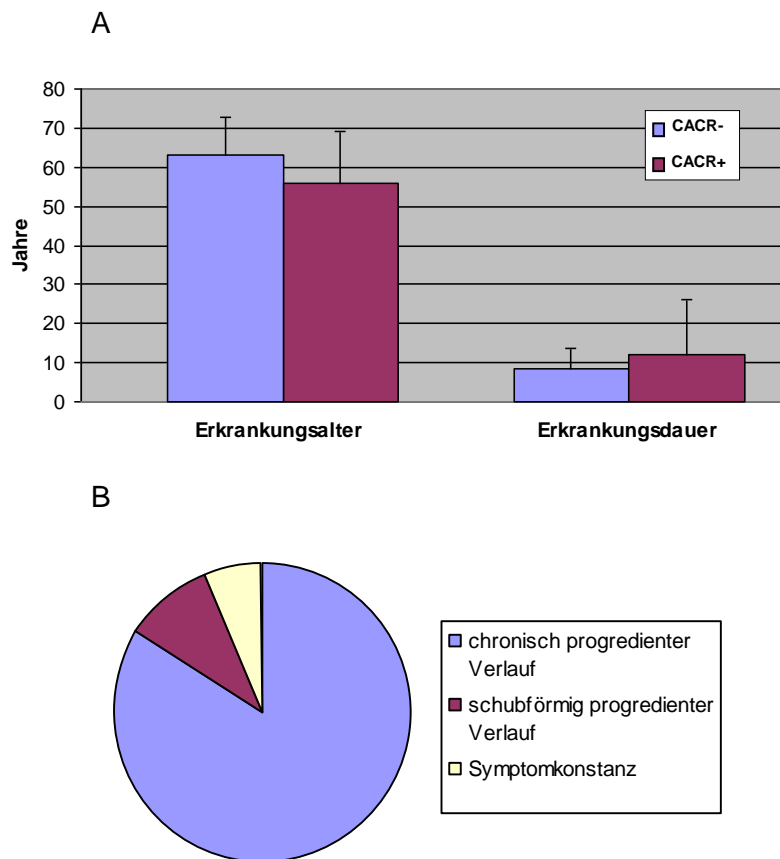


Abb. 3: A: Durchschnittliches Erkrankungsalter und Erkrankungsdauer von CACR- und CACR+ Patienten. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an. B: Verlaufsformen des CABV-Syndroms.

3.3.3 Ätiologie

Als mögliche Ursachen wurde insbesondere in Betracht gezogen: Einnahme ototoxischer Aminoglykoside, Einnahme sonstiger neurotoxischer Substanzen, entzündliche und erregerbedingte ZNS-Erkrankungen, systemische Autoimmunerkrankungen, M. Meniere, Vitaminmangelerkrankungen (insbesondere Vitamin B12- und Folsäuremangel), Alkoholabusus und hereditäre Erkrankungen (spinocerebelläre Ataxie, episodische Ataxie). Bei keinem der Studienpatienten konnte eine sichere Ursache für die bilaterale Vestibulopathie oder die cerebelläre Symptomatik gefunden werden.

Bei elf Patienten war im Rahmen der Diagnostik eine gezielte Laboruntersuchung bezüglich Vitaminmangelsyndrome durchgeführt worden, bei keinem dieser Patienten konnte ein Mangel an Vitamin B12 oder Folsäure nachgewiesen werden.

Fünf Patienten wiesen eine positive Familienanamnese für Gangunsicherheit (n = 3) oder Ataxie (n = 2) auf. Bei zwei dieser Patienten war eine genetische Abklärung durchgeführt worden, welche das Vorliegen der häufigsten spinocerebellären Ataxien ausschließen konnten (SCA 1, 2, 3, 6), bei den übrigen drei Patienten war auf eine weitere

molekulargenetische Untersuchung verzichtet worden, da keine stichfesten Anhaltspunkte für eine Erbkrankheit vorgelegen haben.

Abgesehen von diesen fünf Patienten mit positiver Familienanamnese und damit potentieller hereditärer Genese, wurde trotz intensiver Ursachenforschung sonst bei keinem der Patienten eine mögliche Ursache für das CABV-Syndrom gefunden, womit wir von einer idiopathischen Form des Syndroms ausgehen.

3.3.4 Begleiterkrankungen

Wie auch schon in der Studie von Zingler et al. aufgefallen war [62], zeigte sich bei unseren CABV-Patienten ebenfalls ein hoher Anteil an Patienten mit einer klinischen peripheren Polyneuropathie (n = 23). Bei 20 Patienten war die PNP mittels NLG/EMG bestätigt worden, bei drei Patienten wurde die Diagnose klinisch gestellt (Pallhypästhesie <4/8 und/oder ausgefallene Muskeleigenreflexe).

Drei Patienten hatten in der Vergangenheit Episoden mit benignem paroxysmalem Lagerungsschwindel (benign paroxysmal positional vertigo, BPPV) erlitten, bei einem von diesen Patienten zeigte sich während der Studie ein BPPV-Rezidiv. Ansonsten bestand bei keinem der Studienteilnehmer eine neurologische Vordiagnose.

An sonstigen Nebendiagnosen wiesen die Patienten folgende Erkrankungen auf: Diabetes mellitus Typ II (n = 3), arterielle Hypertonie (n = 15), kardiovaskuläre Erkrankungen (n = 13), ophthalmologische Erkrankungen (n = 9), HNO-Erkrankungen (n = 5), Neoplasien (n = 5, davon zwei Patientinnen mit Mammakarzinom, ein Patient mit Nierenzellkarzinom und zwei Patienten mit Prostatakarzinom).

3.4 Neuroophthalmologische Untersuchung

Alle untersuchten Patienten hatten einen beidseits pathologischen Kopfimpulstest nach Halmagyi und Curthoys als Hinweis auf ein Hochfrequenzdefizit des VOR. Alle Patienten hatten eine sakkadierte Blickfolge, diese war bei 28 Patienten allseits und bei drei der Patienten lediglich vertikal bzw. nur nach unten sakkadiert. Elf Patienten zeigten eine Verschiebung der subjektiven visuellen Vertikale (SVV). 17 Patienten hatten einen Spontannystagmus, davon 14 einen DBN, zwei Patienten einen Upbeat-Nystagmus (UBN) und ein Patient einen nach rechts schlagenden Nystagmus mit Komponente nach unten. 29 der Patienten wiesen einen horizontalen BRN auf, 24 davon hatten zusätzlich einen BRN nach unten (n = 19) oder nach oben (n = 5), neun Patienten hatten einen Reboundnystagmus. Bei acht Patienten ließ sich ein Provokationsnystagmus nach unten

auslösen, vier Patienten zeigten einen horizontal schlagenden Provokationsnystagmus. Bei 22 Patienten zeigte sich eine Störung des OKN. 13 Patienten hatten eine Störung der Sakkaden (sechs hypermetrisch, fünf hypometrisch, vier verlangsamt).

20 der Patienten wiesen eine gestörte Fixationssuppression des VOR auf. [46] Vergleicht man die Häufigkeiten von Fixationssuppressionsstörungen zwischen den beiden Studiengruppen, so zeigt sich, dass diese bei den Patienten mit einer Un- bzw. Untererregbarkeit in der Kalorik geringer waren (58,8% vs. 71,4%).

In Tab. 2 sind die beobachteten Okulomotorikstörungen nach Häufigkeit dargestellt.

Störung	Häufigkeit (in %), gesamt	Häufigkeit (in %), CACR-	Häufigkeit (in %), CACR+
Bds. path. Kopfpulstest	100	100	100
Sakkadierte Blickfolge	100	100	100
BRN	93,5	94,1	92,9
Störung des OKN	71	82,4	57,1
Störung der Fixationssuppression	64,5	58,8	71,4
Downbeat-Nystagmus- Syndrom	45,2	47,1	42,9
Sakkadenstörung	42	47,1	35,7
Provokationsnystagmus	38,7	41,2	35,7
Störung der SVV	35,5	41,2	28,6
Reboundnystagmus	29	29,4	28,6
Upbeat-Nystagmus	6,5	5,9	7,1
Horizontaler Nystagmus	3,2	0	7,1

Tab. 2: Okulomotorikstörungen bei CABV-Patienten.

3.5 Search-Coil

Insgesamt haben wir ein Subkollektiv aus 16 (zwölf männlich, vier weiblich, Durchschnittsalter: 73,1±9,3 Jahre) Patienten mittels Search-Coil-Technik untersucht, von denen in der kalorischen Testung acht eine vestibuläre Untererregbarkeit (mean peak SPV < 5 °/s, CACR-) und acht eine gute vestibuläre Funktion aufwiesen (mean peak SPV > 10 °/s, CACR+, s. Abb. 4). Dabei interessierte uns insbesondere der Hochfrequenz-VOR während

des Kopfpulstests, der Mittelfrequenz-VOR während langsamer, passiver Kopfdrehung unter zwei verschiedenen Bedingungen (während der Fixierung eines Laserpunkts bzw. in Dunkelheit unter Ausschaltung der visuellen Kontrolle) sowie die Fixationssuppression des VOR. Als quantitatives Maß berechneten wir jeweils den mittleren Gain (= Augengeschwindigkeit/Kopfgeschwindigkeit) für beide Gruppen.

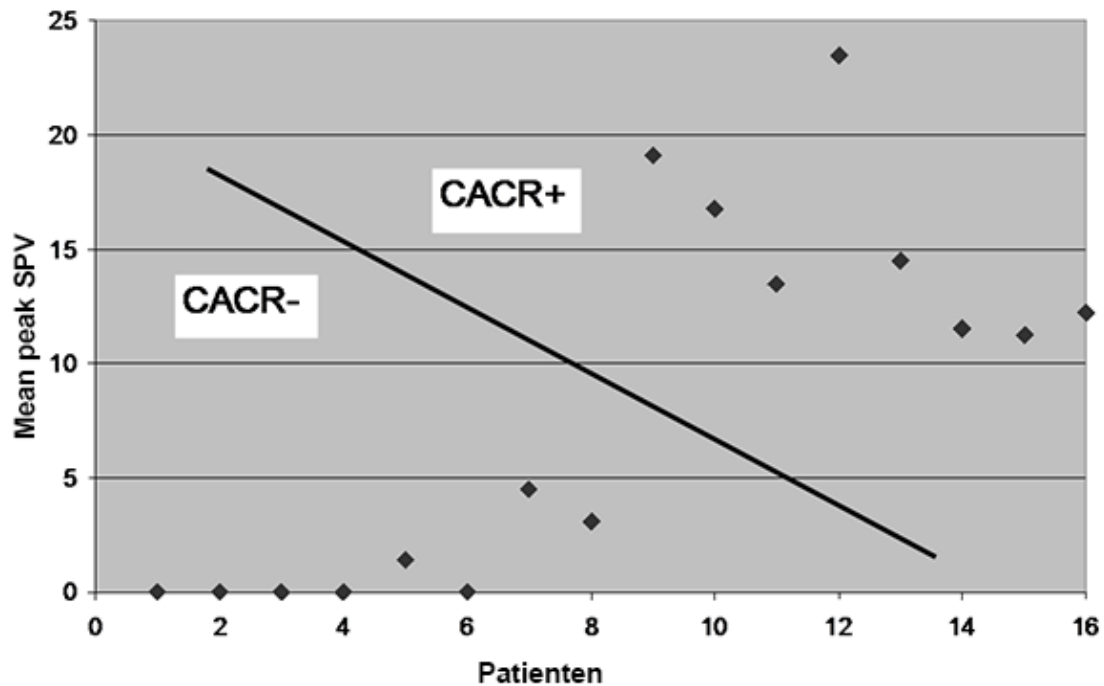


Abb. 4: Mean peak slow phase velocity (SPV) für jeden der 16 mittels Search-Coil untersuchten Patienten. Anhand der Ergebnisse der kalorischen Testung wurden diese Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten 1-8 mit einer mean peak SPV < 5 °/s (CACR-) und Patienten 9-16 mit einer mean peak SPV > 10 °/s (CACR+).

3.5.1 Kopfpulstest (Horizontal head impulses, hHIT)

Wir berechneten den hHIT VOR-Gain bei 40 ms, 60 ms, 80 ms und 100 ms nach Beginn des Kopfpulses und verglichen die beiden Gruppen mittels t-Test. Hierbei zeigte sich keine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen nach 40 ms (Mittelwert CACR-: $0,597 \pm 0,279$ für Kopfpulse nach links, $0,545 \pm 0,279$ für Kopfpulse nach rechts, CACR+: $0,742 \pm 0,108$ nach links und $0,733 \pm 0,138$ nach rechts, $p > 0,1$ für beide Seiten). Im weiteren Verlauf blieb der hHIT Gain in der CACR+ Gruppe stabil, während er in der CACR- Gruppe kontinuierlich abnahm (s. Tab. 3 und Abb. 5). Nach 60 ms war der Gain in der CACR- Gruppe für Kopfpulse nach rechts signifikant geringer als in der CACR+ Gruppe (0,48 vs. 0,71, $p = 0,034$), nicht aber für Kopfpulse nach links (0,426 vs. 0,685, $p = 0,068$). Nach 80 und 100 ms war die Differenz zwischen beiden Gruppen für beide Seiten statistisch signifikant (s. Tab. 3).

	CACR-	CACR+	p
40 ms links	0,597±0,279	0,742±0,108	>0,1
40 ms rechts	0,545±0,279	0,733±0,138	>0,1
60 ms links	0,48	0,71	0,068
60 ms rechts	0,426	0,685	0,034
80 ms links	0,415±0,332	0,721±0,152	0,033
80 ms rechts	0,378±0,252	0,691±0,164	0,011
100 ms links	0,376±0,338	0,789±0,185	0,008
100 ms rechts	0,369±0,296	0,738±0,207	0,013

Tab. 3: hHIT VOR-Gains im Subgruppenvergleich bei 40, 60, 80 und 100 ms.

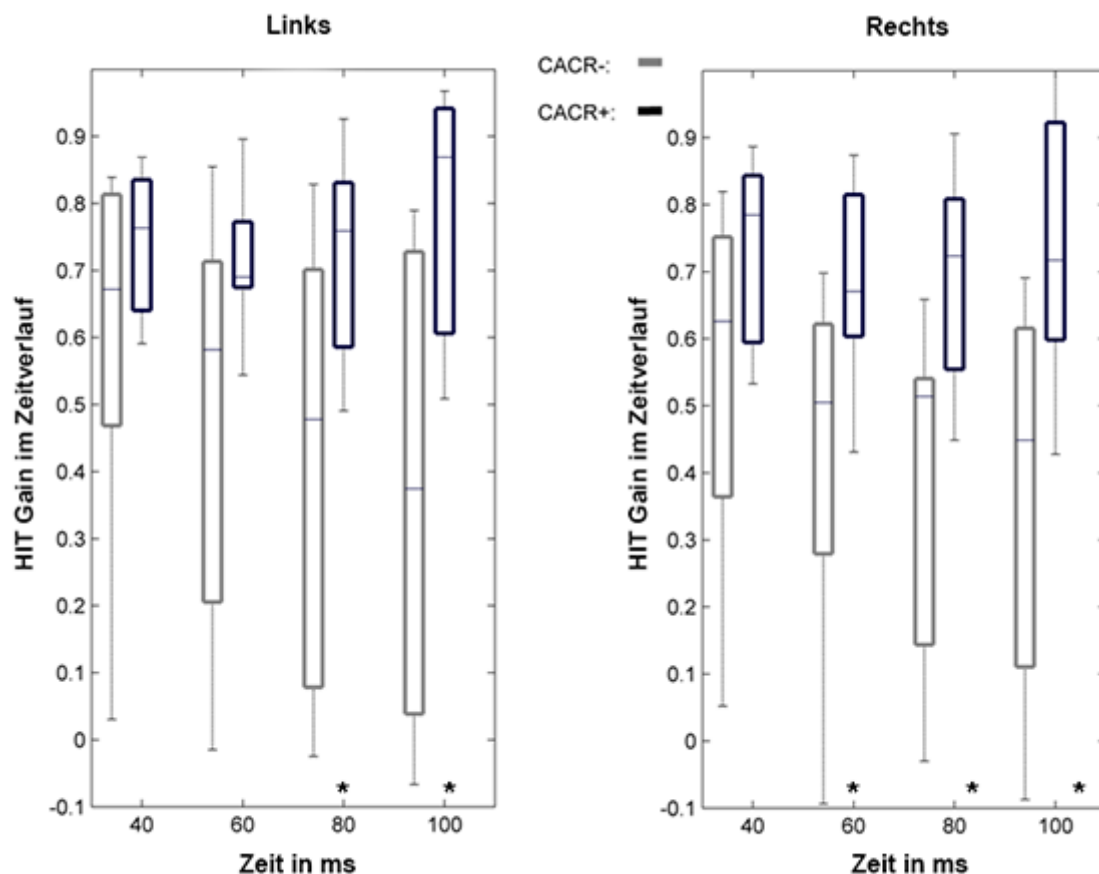


Abb. 5: Darstellung des VOR-Gains in Abhängigkeit der Zeit nach Beginn des Kopfpulses für Kopfpulse nach links bzw. rechts mittels Boxplots. Verglichen werden die beiden Studiengruppen. Die Boxplot-Antennen stellen die Spannweite der gemessenen Werte dar, die Mittellinie kennzeichnet die Mittelwerte und die Enden der Boxen die obere und untere Quartile. Die statistisch signifikanten Werte sind mit einem Stern (*) markiert.

Bei den CACR- Patienten kam es im Mittel bereits nach 110 ± 62 ms nach Beginn des Kopfpulses, d. h. meist noch bevor die Kopfbewegung zu Ende war, zur Generierung einer Korrektursakkade, während CACR+ Patienten ihre erste Korrektursakkade im Durchschnitt viel später ausführten, und zwar nahezu konstant nach etwa 200 ms (nach Beendigung der Kopfbewegung, im Mittel nach 191 ± 18 ms, $p=0,0064$, s. Abb. 6).

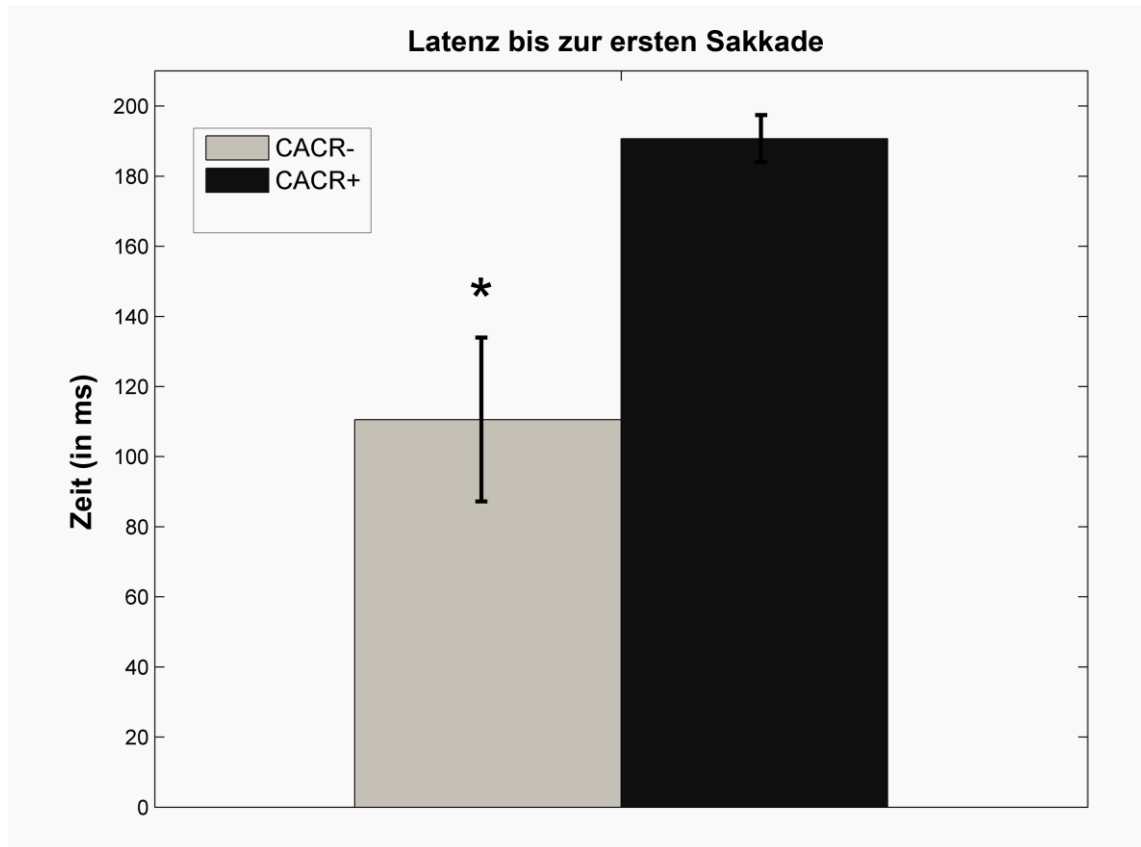


Abb. 6: Darstellung der mittleren Dauer bis zur ersten Rückstellsakkade nach Beginn des Kopfpulses bei beiden Patientengruppen im Vergleich. Die Daten für Kopfdrehungen nach rechts und links wurden dabei zusammen betrachtet.

Die Latenz der ersten Korrektursakkade der CACR- Patienten korrelierte mit dem VOR-Gain nach 100 ms (2-tailed Pearson correlation test: $R=0,883$, $p=0,008$ für rechtsseitigen Kopfpulstest, $R=0,785$, $p=0,036$ für linksseitigen Kopfpulstest). Das bedeutet, dass es je früher zu Korrektursakkaden kam, desto niedriger der Gain nach 100 ms war. In der CACR+ Gruppe ließ sich in dieser Hinsicht kein Zusammenhang nachweisen (2-tailed Pearson correlation test: $R=0,376$, $p=0,462$ für rechtsseitigen Kopfpulstest und $R=0,562$, $p=0,190$ für linksseitigen Kopfpulstest).

Abb. 7 und 8 zeigen die Aufzeichnungen der Kopf- und Augenbewegungen während des Kopfpulstests eines CACR- und eines CACR+ Patienten im Vergleich.

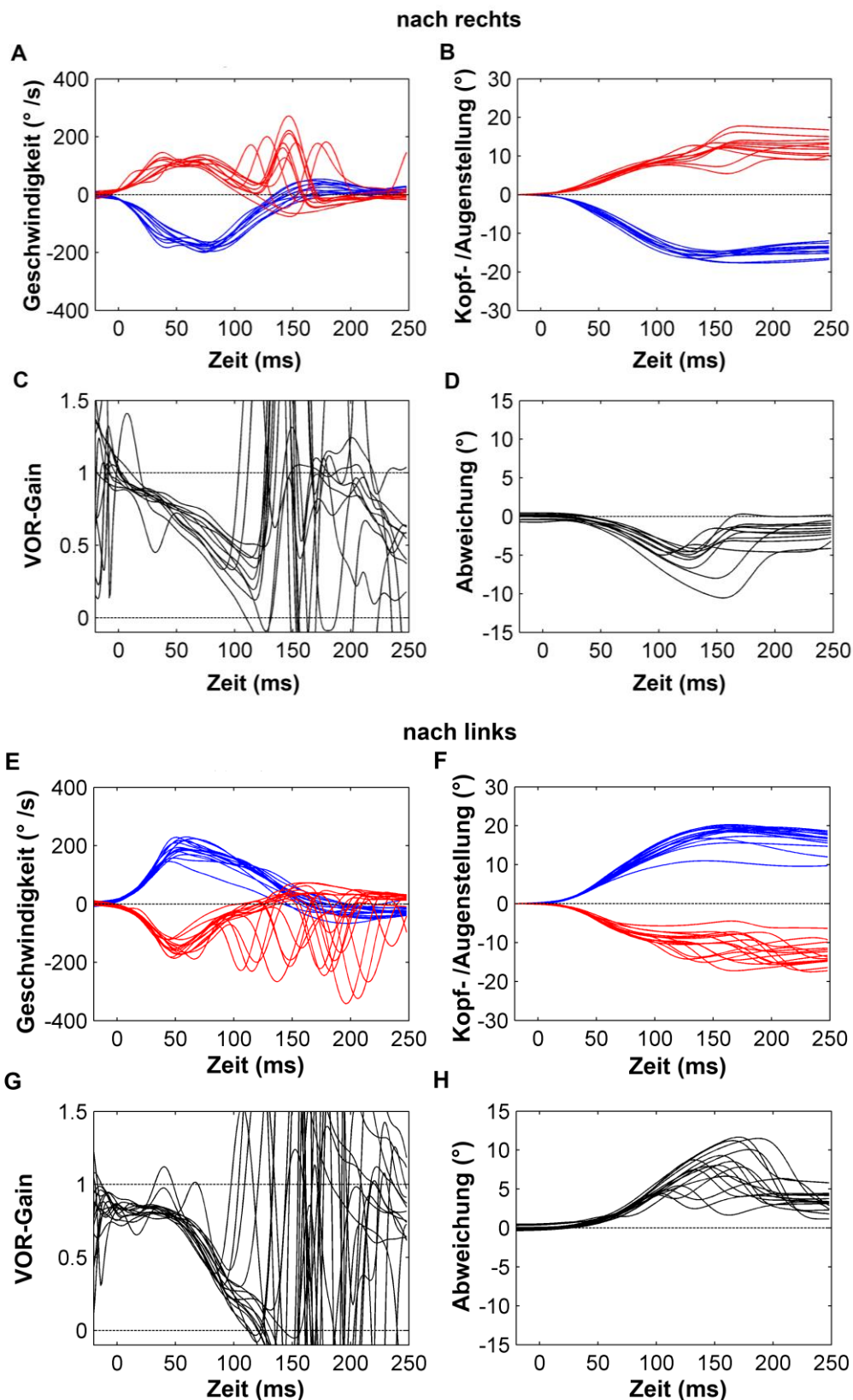


Abb. 7: Aufzeichnung des Kopfpulstests nach rechts (A, B, C, D) bzw. links (E, F, G, H) bei einem CACR- Patienten. In A und E sind die Augen- (rot) sowie Kopfgeschwindigkeit (blau) in $^{\circ}/s$ innerhalb der ersten 250 ms nach Beginn des Kopfpulses dargestellt. B und F zeigen die Kopf- bzw. Augenpositionen (in $^{\circ}$) im Zeitverlauf, C und G den zeitlichen Verlauf des VOR-Gains (Augen-/ Kopfgeschwindigkeit). D und H stellen die Abweichung der tatsächlichen von der idealen Augenstellung (diese beträgt normalerweise etwa 0) im zeitlichen Verlauf dar.

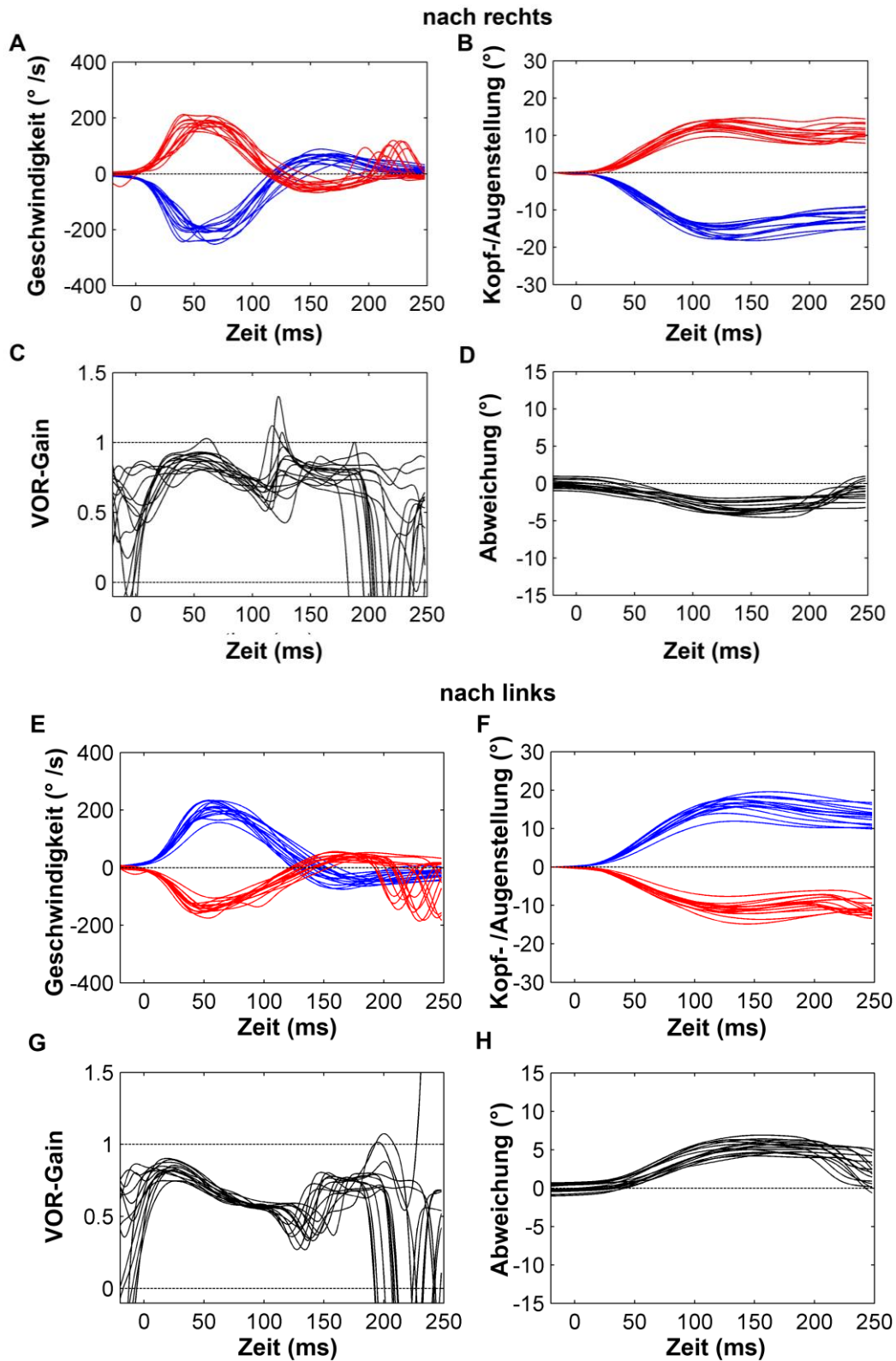


Abb. 8: Aufzeichnung des Kopfpulstests nach rechts (A, B, C, D) bzw. links (E, F, G, H) bei einem CACR+ Patienten. In A und E sind die Augen- (rot) sowie Kopfgeschwindigkeit (blau) in $^{\circ}/s$ innerhalb der ersten 250 ms nach Beginn des Kopfpulses dargestellt. B und F zeigen die Kopf- bzw. Augenpositionen (in $^{\circ}$) im Zeitverlauf, C und G den zeitlichen Verlauf des VOR-Gains (Augen-/ Kopfgeschwindigkeit). D und H stellen die Abweichung der tatsächlichen von der idealen Augenstellung (diese beträgt normalerweise etwa 0) im zeitlichen Verlauf dar.

3.5.2 VOR bei mittleren Frequenzen (VOR dark + VOR light) und Fixationssuppression des VOR

CACR- Patienten erreichten im Vergleich zur CACR+ Gruppe einen geringeren Gain bei der Testung des VOR bei mittleren Frequenzen sowohl in kompletter Dunkelheit (VOR dark: CACR- $0,12 \pm 0,19$ vs. CACR+ $0,42 \pm 0,2$, $p=0,0075$) als auch bei Fixation des zentralen Laserpunkts (VOR light: CACR- $0,65 \pm 0,27$ vs. CACR+ $0,92 \pm 0,07$, $p=0,0105$), wobei in beiden Fällen das Signifikanzniveau unterschritten wurde.

Die Fixationssuppression des VOR zeigte im Vergleich beider Gruppen keinen signifikanten Unterschied, allerdings war der Gain in der CACR- Gruppe unsignifikant geringer als in der Vergleichsgruppe (VOR Supp CACR- $0,15 \pm 0,17$ vs. CACR+ $0,23 \pm 0,23$, $p=0,442$).

Die Werte für den VOR bei mittleren Frequenz und die VOR-Fixationssuppression sind in Tab. 4 und Abb. 9 dargestellt.

	CACR-	CACR+	p
VOR dark	$0,12 \pm 0,19$	$0,42 \pm 0,2$	0,0075
VOR light	$0,65 \pm 0,27$	$0,92 \pm 0,07$	0,0105
VOR supp	$0,15 \pm 0,17$	$0,23 \pm 0,23$	0,442

Tab. 4: mittels Search-Coil gemessene Mittelwerte für den langsamen VOR und die Fixationssuppression des VOR

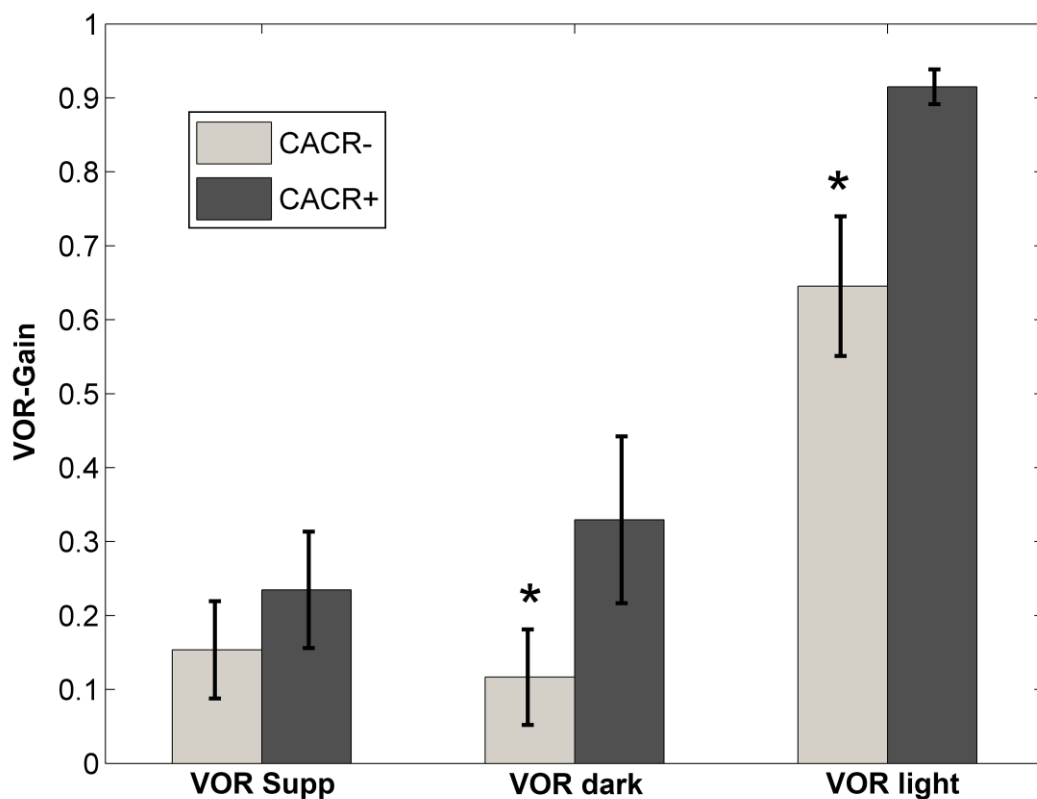


Abb. 9: Darstellung der VOR-Gains für die VOR-Suppression sowie für Bewegungen im mittleren Frequenzbereich (0,33 Hz) ohne (VOR dark) und mit visueller Kontrolle (VOR light) und Vergleich beider Patientengruppen. Die statistisch signifikanten Unterschiede sind mit einem Stern (*) markiert.

3.5.3 Langsame Blickfolge

Bezüglich der langsamen Blickfolge zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Gains der langsamen Blickfolge betrugen

- nach unten: $0,21 \pm 0,19$ (CACR-), $0,33 \pm 0,19$ (CACR+), $p=0,24$;
- nach oben: $0,38 \pm 0,20$ (CACR-), $0,55 \pm 0,21$ (CACR+), $p=0,14$;
- nach links: $0,40 \pm 0,32$ (CACR-), $0,58 \pm 0,22$ (CACR+), $p=0,234$;
- nach rechts: $0,41 \pm 0,31$ (CACR-), $0,64 \pm 0,21$ (CACR+), $p=0,128$.

Die Gains der horizontalen langsamen Blickfolge zeigten eine positive Korrelation mit den Gains der VOR-Suppression (1-tailed Pearson correlation) sowohl in der CACR- ($R=0,706$, $p=0,0025$), als auch in der CACR+ Gruppe ($R=0,698$, $p=0,0407$).

3.6 Elektromyographie und –neurographie

Bei 28 Patienten wurden eine elektroneurographische Untersuchung und ein EMG durchgeführt. Bei 20 Patienten (71,4%) wurde auf diese Weise elektrophysiologisch eine periphere Polyneuropathie nachgewiesen. Dabei handelte es sich bei 18 Patienten um eine gemischt sensomotorische PNP, zwei der Patienten hatten eine rein motorische PNP. Eine gemischt axonal-demyelinisierende PNP lag bei 15 der Patienten vor, bei fünf Patienten zeigte sich eine rein axonale Beteiligung der untersuchten Nerven. 15 Patienten hatten zusätzlich zur pathologischen Neurographie Zeichen eines chronisch-neurogenen Umbaus im EMG, was für eine bereits länger bestehende PNP spricht.

In der Gruppe der Patienten mit pathologischer Kalorik hatten 14 von 17 gemessenen Patienten (82,4%) eine elektrophysiologisch nachgewiesene PNP. Im Vergleich dazu lag der Anteil der Patienten mit elektrophysiologisch bestätigter PNP in der anderen Gruppe bei 63,6% (n = 7 von elf gemessenen Patienten). Unter Einbeziehung der Patienten mit klinischem Verdacht auf PNP (Verlust des Achillessehnenreflexes oder Pallhypoästhesie <4/8), zeigten 88,2% der Patienten aus der CACR- Gruppe klinische oder elektrophysiologische Zeichen einer PNP, während sich in der CACR+ Gruppe nur bei 57,1% der Patienten Hinweise auf eine PNP fanden (siehe Abb. 10)

In der CACR- Gruppe hatten alle Patienten eine gemischt sensomotorische PNP, neun von ihnen eine gemischt axonal-demyelinisierende und fünf eine rein axonale PNP.

Fünf Patienten der CACR+ Gruppe hatten eine gemischt sensomotorische PNP und zwei eine rein motorische PNP. Alle wiesen eine gemischt axonal-demyelinisierende PNP auf.

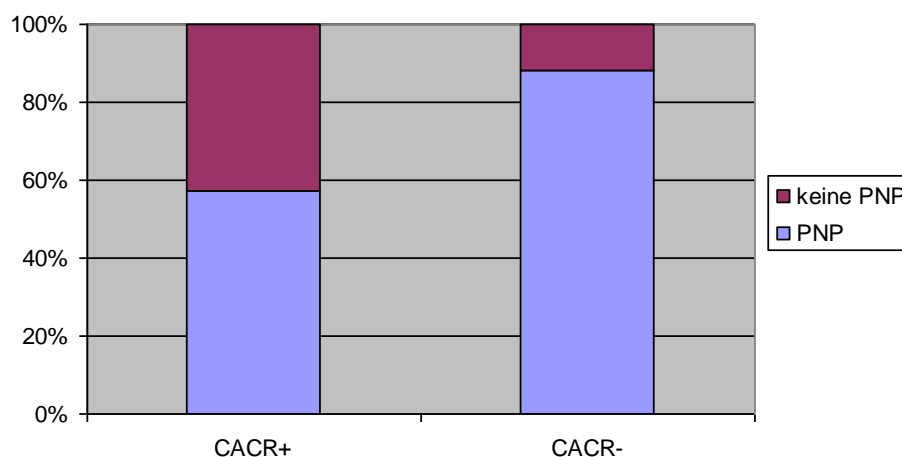


Abb. 10: Anteil der Patienten mit klinischen und/oder elektrophysiologischen Zeichen einer PNP im Gruppenvergleich.

3.7 Cervikale vestibulär evozierte myogene Potentiale und Audiometrie

3.7.1 cVEMP

22 (71%) aller Patienten wiesen eine Amplitudenminderung ($n = 18$) und/oder ein Fehlen des p14-n21-Komplexes ($n = 7$), und damit pathologische cVEMP auf, wobei es sich in neun Fällen um eine unilaterale und in 13 Fällen um eine bilaterale Störung handelte.

Beim Vergleich der Studiengruppen waren mehrere Punkte auffällig:

1. Die Häufigkeit pathologischer cVEMP zeigte im Vergleich beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede. In der CACR- Gruppe hatten 70,6% (davon 50% bilateral) pathologische cVEMP, in der CACR+ Gruppe 71,4% (davon 70% bilateral).
2. Das Abschneiden in der Kalorik korrelierte nicht mit dem Abschneiden bei den cVEMP. Von 35 Ohren mit pathologischen cVEMP wiesen lediglich 16 Ohren eine pathologische kalorische Erregbarkeit auf (45,7%). Betrachtet man dies von der anderen Seite, so konnte bei den 29 Ohren mit pathologischer Kalorik nur in 55,2% der Fälle auch eine Beeinträchtigung des Sacculus-Reflexbogens festgestellt werden.
3. Alle Patienten mit einer kompletten BV hatten auch pathologische cVEMP, drei davon bilateral, einer unilateral.
4. Die durchschnittliche Höhe der p14-n21-Amplitude war in beiden Gruppen ähnlich (CACR-: re. 103,9 μ V und li. 92,0 μ V vs. CACR+: re. 110,8 μ V und li. 91,6 μ V).

3.7.2 Audiometrie

Alle Patienten wurden nach einer bestehenden Schwerhörigkeit gefragt und bei 22 Patienten wurde zusätzlich ein Audiogramm durchgeführt, um etwaige Hörstörungen zu erfassen und zu charakterisieren. Bei einem der Patienten konnte aus technischen Gründen nur ein Ohr mittels Audiogramm untersucht werden. Nimmt man die rein anamnestisch zu ihrem Hörvermögen befragten Patienten zu den 22 untersuchten dazu, dann hatten insgesamt 80,6% der Patienten eine Schwerhörigkeit, wobei die Patienten mit pathologischer Kalorik (94,1%) öfter betroffen waren als die CACR+ Patienten (64,3%).

Von den untersuchten Patienten hatte eine Patientin (mit 44 Jahren die jüngste Patientin der Studie) eine beidseitige Normakusis und 21 Patienten (19 bilateral, zwei unilateral) eine Hörminderung. Acht von diesen Patienten wiesen eine typische Presbyakusis mit einer SES (mit oder ohne begleitende SLS) im Hochtonbereich auf, was als altersentsprechend gewertet wurde, drei davon hatten zusätzlich Anzeichen eines akustischen Traumas im selben Frequenzbereich.

14 (63,6%) der untersuchten Patienten zeigten eine andersartige Hypakusis (davon zwei unilateral und zwölf bilateral), die bei zwölf Patienten durch eine zusätzliche Presbyakusis verstärkt wurde und keine Knalltrauma-typische Konfiguration aufwies. In der CACR- Gruppe hatten neun von 13 (69,2%) Patienten, in der CACR+ Gruppe fünf von neun (55,6%) untersuchten Patienten eine nicht-altersbedingte, nicht durch Lärmschäden entstandene Hypakusis.

Folgende Charakteristika und Kombinationen wurden dabei beobachtet:

32%: SES im Tiefton- und Mitteltonbereich und kombinierte SLS und SES im Hochtonbereich (acht von 25 Ohren)

24%: SES im Mitteltonbereich und kombinierte SES u SLS im Hochtonbereich (sechs von 25 Ohren)

12%: SES in allen Tonbereichen (drei von 25 Ohren)

8%: Kombinierte SES und SLS in allen Tonbereichen (zwei von 25 Ohren)

8%: Kombinierte SES und SLS im Mittelton- und Hochtonbereich (zwei von 25 Ohren)

8%: SES im Tiefton- und kombinierte SES und SLS im Hochtonbereich (zwei von 25 Ohren)

4%: SES im Mittel- und Hochtonbereich (eins von 25 Ohren)

4%: SLS im Tieftonbereich- und SES im Mittelton- und Hochtonbereich (eins von 25 Ohren)

3.7.3 Korrelation der Ergebnisse von cVEMP-Messungen und Audiometrie

Die Ergebnisse der cVEMP-Messungen und der Audiometrie ließen sich nur bedingt miteinander korrelieren.

Zwar hatten 86,4% der Patienten mit pathologischer cVEMP auch eine nachgewiesene, oder bei fehlendem Audiogramm zumindest eine anamnestische Hypakusis, allerdings korrelierten die Seiten der Schädigungen oft nicht miteinander. Zudem spielten sich die Hörstörungen oft nicht in dem für die cVEMP relevanten Bereich (500 Hz) ab, oder es handelte sich dabei um SES, die bekanntlich keinen oder kaum Einfluss auf cVEMP-Messungen haben. [11] Von den fünf Ohren, die eine SLS in den relevanten Frequenzbereichen (Tief- bis Mitteltonbereich) aufwiesen, hatten drei pathologische cVEMP. Die zwei betroffenen Patienten hatten wiederum beide eine bds. pathologischer Kalorik und bilateral pathologische cVEMP. Der eine Patient mit bds. SLS gehörte zudem zur Gruppe mit einer komplette Unerregbarkeit in der Kalorik. Aufgrund dieser Tatsachen, kann man davon ausgehen, dass die Ergebnisse der cVEMP-Untersuchungen nicht durch die beim Großteil der Patienten bestehenden Hörstörungen beeinflusst worden sind.

3.8 Voxel-basierte Morphometrie/Volumetrie des Kleinhirns mittels MRT

Vergleich des Volumens der grauen Substanz zwischen dem Patienten- und einem Kontrollkollektiv

In der Patientengruppe zeigte sich eine signifikante Abnahme der grauen Substanz im Bereich der Vermis (III-VIII), der Kleinhirnhemisphären IV und V links, III und VIII rechts, sowie beidseits in II, VI und X. Supratentoriell kam es bei den Patienten zu einer Reduktion des Volumens der grauen Substanz im Gyrus frontalis superior, im Gyrus occipitalis medius auf der linken Seite sowie im Precuneus (s. Tab. 5A und Abb. 11A). Eine Zunahme der grauen Substanz der Patientengruppe gegenüber den gesunden Probanden konnte in keiner Region beobachtet werden.

Eine Untersuchung der Beziehung zwischen dem Volumen der grauen Substanz im Kleinhirn und der mean peak SPV des kalorisch induzierten Nystagmus in der Patientengruppe zeigte bei Verwendung des gewählten Signifikanzniveaus ($p < 0,05$, FDR) keine signifikante Korrelation. Allerdings korrelierte das Volumen der cerebellären grauen Substanz in den Cruri cerebelli I und II beidseits positiv mit der mean peak SPV bei einem Signifikanzniveau von 0,053 (FDR; s. Abb. 11B und Tab. 5B). Diese Areale entsprechen nicht den Regionen, in welchen sich im Gruppenvergleich zwischen Patienten und Gesunden eine Reduktion der grauen Substanz bei den Patienten zeigte (s. Abb. 11C).

A:

k	p(FDR-cor)	T	Z	x,y,z {mm}	anatomical label
12228	0.013	5.99	4.96	-5 -66 -11	Cerebellum H6 L
	0.013	5.94	4.93	-3 -54 -5	Cerebellum H and V4/5 L
	0.013	5.13	4.41	10 -63 -12	Cerebellum H6 R
	0.013	5.07	4.38	6 -65 -12	Cerebellum V6 R
	0.013	4.90	4.26	-1 -42 -10	Cerebellum V3 R
	0.013	4.86	4.24	-27 -38 -41	Cerebellum H10 L
896	0.013	4.96	4.30	6 -70 -44	Cerebellum H/V8 R
	0.012	4.59	4.05	3 -75 -38	Cerebellum V8 R
214	0.013	4.91	4.27	-32 -91 24	Gyrus occip mid L
332	0.013	4.78	4.18	37 -38 -33	Cerebellum H6 R
	0.025	3.99	3.61	28 -37 -42	Cerebellum H10 R
518	0.015	4.40	3.91	-32 -82 -39	Cerebellum HCrus 2 L
40	0.023	4.05	3.65	-21 -7 64	Gyrus front sup L
99	0.023	4.05	3.65	0 -71 47	Precuneus
103	0.023	4.03	3.64	-32 59 2	Gyrus front sup L
528	0.024	4.02	3.63	-29 -72 -24	Cerebellum HCrus 2 L
35	0.025	4.00	3.61	-15 -3 73	Gyrus front sup L
65	0.034	3.79	3.45	28 -75 -20	Cerebellum H6 R
71	0.038	3.72	3.40	46 -68 -48	Cerebellum HCrus 2 R
	0.038	3.58	3.29	40 -77 -45	Cerebellum HCrus 2 R

79	0.038	3.72	3.40	17 -31 -23	Cerebellum H3 R
15	0.038	3.71	3.39	6 -75 -22	Cerebellum V7 R

B:

k	p(FDR-cor)	T	Z	x,y,z {mm}	anatomical label
272	0.053	4.92	3.83	22 -78 -40	Cerebellum HCrus 2 R
436	0.053	4.49	3.60	-23 -78 -42	Cerebellum HCrus 2 L
143	0.053	4.26	3.46	-39 -79 -32	Cerebellum HCrus 1 L
66	0.053	4.05	3.34	24 -84 -27	Cerebellum HCrus1 R

Tab. 5: A: Statistisch signifikante ($p < 0,05$, FDR-korrigiert) Ergebnisse der VBM beim Vergleich der Patientengruppe mit der Kontrollgruppe bezüglich des Volumens der grauen Substanz. B: Ergebnisse der Korrelation zwischen mean peak SPV des kalorisch induzierten Nystagmus mit dem Volumen der grauen Substanz innerhalb des Cerebellums. Alle Korrelationen waren positiv, d. h. eine höhere SPV war assoziiert mit einem größeren Volumen an grauer Substanz in den dargestellten Regionen.

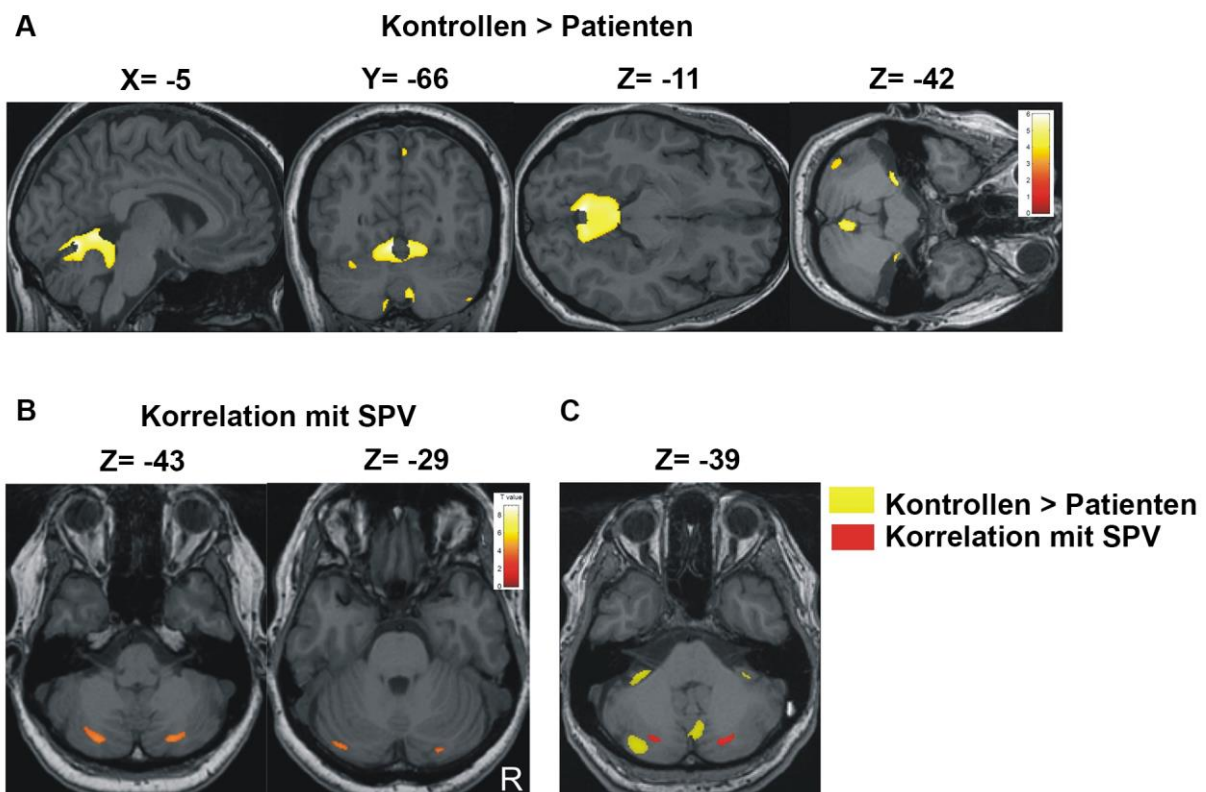


Abb. 11: A: Verlust der grauen Substanz bei Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die entsprechenden Bereiche mit Volumenabnahme der grauen Substanz wurden auf ein nach Zufallsprinzip gewähltes Gehirn projiziert. B: Korrelation der mean peak SPV des kalorisch induzierten Nystagmus mit dem Volumen der grauen Substanz innerhalb der Patientengruppe. Alle Korrelationen waren positiv. C: Bei gleichzeitiger Darstellung der Ergebnisse des Zwischengruppenvergleichs der Volumina der grauen Substanz (gelb) und der Korrelation des Volumens mit der mean peak SPV (rot) zeigt sich, dass die signifikanten Areale nicht übereinstimmen.

3.9 Posturographie

Die Daten, die bei den posturographischen Untersuchungen erhoben worden sind, ließen sich nicht adäquat auswerten. Dies lag hauptsächlich daran, dass die Patienten insgesamt zu schlecht abgeschnitten haben. Die meisten Untersuchungen mussten aufgrund der ausgeprägten Sturzgefahr zum Schutz der Patienten vorzeitig abgebrochen werden, oder die Daten konnten nicht ausgewertet werden, da die Ergebnisse durch Ausfallschritte oder permanentes Festhalten der Patienten verfälscht worden wären.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Untersuchungsergebnisse

4.1.1 Diskrepanz zwischen Kopfimpulstest und kalorischer Testung

In der vorliegenden Studie untersuchten wir Patienten mit cerebellärer Symptomatik unbekannter Ursache und pathologischem Kopfimpulstest, was auf eine zusätzliche Beteiligung des peripheren Vestibularapparates hindeutete. Überraschenderweise zeigten nur 17 der 31 Patienten ein pathologisches Ergebnis bei der kalorischen Testung (CACR-). Die übrigen 14 Patienten zeigten hingegen eine normale kalorische Erregbarkeit, obwohl bei ihnen durch drei erfahrene Mitarbeiter der Schwindelambulanz ein pathologischer Kopfimpulstest festgestellt worden war (CACR+). Diese Diskrepanz ließe sich möglicherweise dadurch erklären, dass der Kopfimpulstest vorwiegend den Hochfrequenzanteil des VOR misst, während die kalorische Untersuchung vor allem den Niederfrequenzanteil des VOR untersucht. Möglicherweise ist das periphere vestibuläre Defizit bei der CACR+ Gruppe auf den Hochfrequenz-VOR beschränkt, und die CACR+ Patienten stellen ein früheres Stadium der Erkrankung dar, was bedeuten würde, dass die Erkrankung zuerst den Hochfrequenz-VOR und erst später den Niederfrequenzanteil befällt. Allerdings spricht gegen diese Theorie, dass die Erkrankungsdauer in der CACR+ Gruppe eher etwas länger war als in der CACR- Gruppe (12,1 vs. 8,6 Jahre), obwohl die CACR- Patienten gering älter (71,8 vs. 67,8 Jahre) waren.

4.1.2 Interpretation der Search-Coil-Ergebnisse

Um den VOR in den Hoch- und Niederfrequenzbereichen getrennt quantifizieren zu können, untersuchten wir Kopf- und Augenbewegungen mittels Search-Coil-Technik. In der CACR+ Gruppe zeigte sich während der gesamten Dauer der Kopfbewegung ein leicht verringerter Gain um die 0,73 (ideal wäre ein Gain von 1), was aber noch als grenzwertig normal gedeutet werden kann. Frühere Studien zeigten, dass auch Patienten mit cerebellären Erkrankungen verminderte VOR-Gains [14, 24] aufweisen können, was vermutlich auf eine gestörte Adaptation des VOR zurückzuführen ist. Klinische und Tierstudien haben gezeigt, dass der Flocculus eine wichtige Rolle bei der VOR-Adaptation spielt [31] und dass er Einfluss auf den VOR-Gain haben kann. [14, 33]

Beim Kopfimpulstest zeigten die CACR- Patienten zu Beginn eine ähnliche Reaktion wie die CACR+ Patienten, d. h. der VOR-Gain bei 40 ms war in den beiden Gruppen annähernd

gleich. Im weiteren zeitlichen Verlauf blieb der VOR-Gain bei der CACR+ Gruppe stabil, während er in der CACR- Gruppe bei 60, 80 und 100 ms kontinuierlich abfiel. Interessanterweise kam es bei letzteren Patienten zur Generierung von Korrektursakkaden, noch bevor die Kopfbewegung beendet war (sog. covert saccades [60]). Die CACR+ Patienten dagegen machten trotz des geringfügig verminderten Gains weder während noch unmittelbar nach dem Kopfimpuls Korrektursakkaden, sondern erst etwa 100 ms nach Beendigung der Kopfbewegung (entspricht 200 ms nach Beginn des Kopfimpulses). Diese späte Augenbewegung könnte durch ein Blickhaltedefizit verursacht sein, das typischerweise bei cerebellären Patienten infolge einer Flokkulusdysfunktion auftritt. [10] Dieser spielt unter anderem eine Rolle bei der neuronalen Integration und dessen Fehlfunktion kann einen BRN zur Folge haben.

Sowohl die gemessenen Kopfimpulsdaten als auch die Ergebnisse der bithermalen Testung sprechen dagegen, dass bei den CACR+ Patienten ein tatsächliches peripheres vestibuläres Defizit vorliegt. Die Korrektursakkaden nach Ende der Kopfbewegung könnten durch ein Blickhaltedefizit und nicht durch eine periphere vestibuläre Störung verursacht sein, und dadurch den Kopfimpulstest fälschlicherweise pathologisch aussehen lassen. Immerhin wiesen über 90% der Patienten in der orthoptischen Untersuchung einen BRN auf. Ebenso hatten mehr als die Hälfte der Patienten einen Spontannystagmus, welcher die Beurteilung des Kopfimpulstest mit bloßem Auge ebenfalls erschweren kann.

Gordon et al. untersuchten 2003 [25] 18 Patienten mit cerebellärer Ataxie mittels Kopfimpulstest, von denen sieben Patienten ein pathologisches Ergebnis zeigten. Diese hatten alle die Diagnose einer SCA3 (Machado-Josephs-Erkrankung) und ein Ausfall des VOR konnte bei sechs der sieben Patienten mittels Kalorik bestätigt werden. Die übrigen elf Patienten mit anderen Formen hereditärer oder sporadischer Ataxie zeigten eine normale VOR-Funktion in der Kalorik sowie einen unauffälligen Kopfimpulstest. In dieser Studie von 2003 wurde der Kopfimpulstest auf Video aufgezeichnet, was eine präzisere Auswertung ermöglicht, zudem lag der Fixierungspunkt für die Patienten in drei Metern Entfernung, womit die Vergenzkomponente wegfiel. Auf die Rolle cerebellärer Okulomotorikstörungen wird hier nicht eingegangen. [25]

Bei der Untersuchung des langsamen VOR zeigten die CACR- Patienten ebenfalls geringere Gains als die CACR+ Patienten, und zwar sowohl in kompletter Dunkelheit, als auch beim Vorhandensein eines Laserpunkts als Fixationsziel. Dies deutet darauf hin, dass letztere auch im Niederfrequenzbereich des VOR eine bessere vestibuläre Funktion aufweisen als die CACR- Patienten, was auch schon die Ergebnisse der Kalorik angedeutet hatten. Diese Ergebnisse bestätigen frühere Untersuchungen von Migliaccio et al., die den pathologischen langsamen vVOR (visuell unterstützten VOR) als typisches klinisches Zeichen von Patienten

mit CABV, als Korrelat einer kombinierten vestibulären und Blickfolge-Fehlfunktion, beschrieben. [46] Unsere CACR+ Patienten hatten in diesem Paradigma einen sehr hohen Gain von im Mittel 0,92.

In Bezug auf die Fixationssuppression des VOR hätten wir erwartet, dass diese bei den CACR- Patienten aufgrund deren fehlender vestibulärer Funktion nahezu komplett erreicht wird, wir hätten also mit einem gegen 0 gehenden Gain gerechnet, wie er auch bei Gesunden vorkommt. [46] Bei den CACR+ Patienten hätten wir hingegen mit einem wesentlich höheren Gain gerechnet, da diese aufgrund des cerebellären Defizits nicht in der Lage wären, ihren noch vorhandenen VOR zu unterdrücken. Zwar war der Gain während der VOR-Suppression in der CACR- tatsächlich niedriger als in der CACR+ Gruppe, überraschenderweise aber ohne statistische Signifikanz. Die Ursache dafür könnte darin liegen, dass der Großteil der Patienten aus der CACR- Gruppe keinen kompletten Funktionsausfall ihrer vestibulären Funktion aufwies, wie die Daten des Kopfimpulstests bestätigten, wodurch nicht so geringe Gains erreicht wurden wie in den vorangehenden Studien. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der neuroophthalmologischen Untersuchung zeigten aber auch die Search-Coil-Daten, dass viele der CABV Patienten eine Fixationssuppressionsstörung aufweisen.

Eingeschränkte Beurteilbarkeit des klinischen Kopfimpulstests bei cerebellären Patienten:

Die Ergebnisse der Search-Coil-Messungen deuten darauf hin, dass bei cerebellären Patienten zu oft eine bilaterale Vestibulopathie im Hochfrequenzbereich aufgrund eines pathologischen klinischen Kopfimpulstestes diagnostiziert wird, obwohl gar kein peripheres vestibuläres Defizit vorliegt. Hiermit stellt sich die Frage, ob dieser Bedside-Test bei Kleinhirnpatienten überhaupt aussagekräftig ist. Daher sollte bei cerebellären Patienten zur Diagnosestellung einer BV - und damit auch einer CABV - zusätzlich zur klinischen Untersuchung eine apparative Untersuchung, also mindestens eine kalorische Testung, erfolgen. Als sehr präzise Methode zur Testung des VOR – und damit zur Diagnose einer BV – kann eine Search-Coil-Untersuchung durchgeführt werden. Bei CABV Patienten scheint sich die Untersuchung des VVOR mittels Search Coil bewährt zu haben [46], obwohl der Erfolg zur Unterscheidung von CA-, BV- und CABV-Patienten und Gesunden bisher erst anhand einer sehr kleinen Fallzahl nachgewiesen worden ist. Da es sich bei der Search-Coil-Technik allerdings um eine sehr aufwendige und kostspielige Methode handelt, wird diese im klinischen Alltag noch nicht angewendet. Dies wird sich wohl auch in näherer Zukunft nicht ändern, weshalb wir in der Klinik auf die Diagnostik mittels kalorischer Testung angewiesen sein werden. Um die Aussagekraft des Kopfimpulstests bei cerebellären Patienten zu erhöhen, könnte es sich als nützlich erweisen, die Untersuchung unter Videoaufzeichnung oder mittels VOG durchzuführen.

Artefakte durch einen oft bei Kleinhirnstörungen vorhandenen BRN werden dadurch begünstigt, dass während des Kopfimpulstests der Kopf durch den Untersucher aus der Mittelposition zur Seite gedreht wird, und der Bulbus sich am Ende der Bewegung in einer Endstellung befindet. Eventuell könnte dieser Effekt durch eine Umkehrung der Impulsrichtung verringert werden, indem man den Kopf von einer Seit- in Richtung Mittelstellung dreht (reversed head impulse test).

Die Entwicklung eines neuen klinischen Tests zur Testung des VOR, der auch bei cerebellären Patienten einsetzbar ist, wäre wünschenswert:

Die Ursachen des pathologischen hHIT bei cerebellären Patienten sollte in weiteren Studien untersucht werden, um gegebenenfalls eine neue klinische Testmethode zu entwickeln, die für die Untersuchung des VOR bei cerebellären Patienten geeignet ist, da es beim gegenwärtig üblichen Kopfimpulstest zu falsch positiven Ergebnissen bei cerebellären Patienten zu kommen scheint.

4.1.3 Polyneuropathie bei CABV-Patienten

Insgesamt ergaben sich bei 74,2% aller Patienten klinische Hinweise für eine periphere PNP (Pallhypästhesie < 4/8 und fehlender ASR). Von den 28, welche eine elektrophysiologische Untersuchung inklusive Messungen der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) und/oder Elektromyographie (EMG) erhielten, wiesen 75% eine Mitbeteiligung der peripheren Nerven auf. Schon in früheren Studien [56, 62, 63] wurde der Zusammenhang zwischen dem CABV-Syndrom und einer PNP beschrieben, was ätiologisch einen generalisierten neuropathischen Prozess vermuten lässt. Zingler et al. [62] zeigten, dass 32% der CABV-Patienten auch eine PNP aufwiesen. Verglichen mit den Patienten, die an einer bilateralen Vestibulopathie ohne cerebelläres Syndrom erkrankt sind, bedeutet dies eine signifikant höhere Komorbiditätsrate, da von Letzteren lediglich 18% auch an einer PNP erkrankt waren. Außerdem wiesen mehr Patienten mit idiopathischer BV zusätzlich ein cerebelläres Syndrom und eine PNP auf, als die Patienten, bei welchen die Ursache für die BV geklärt werden konnte.

Ein Vergleich beider Patientengruppen in der aktuellen Studie zeigte, dass 88,2% der Patienten aus der CACR- Gruppe auch an einer PNP litten, während sich in der CACR+ Gruppe nur bei 57,1% der Patienten Hinweise auf eine PNP fanden. Dies deutet darauf hin, dass die peripheren Nerven in der zuerst erwähnten Gruppe häufiger betroffen waren als in der Vergleichsgruppe.

4.1.4 Bedeutung der cVEMP in der CABV-Diagnostik

Zur Diagnostik der BV werden in der Klinik meist kalorische und rotatorische Tests [4, 7, 49] sowie der Kopfimpulstest [28, 34] angewandt. Diese Untersuchungen sagen etwas über die Funktion des lateralen Bogengangs und dessen Afferenzen (superiorer Vestibularisnerv) aus. In der Studie führten wir zusätzlich eine Aufzeichnung der cVEMP durch, um zu untersuchen, ob die Sacculusfunktion bzw. der Reflexbogen des VCR (über den inferiorer Vestibularisnerv) bei unseren CABV-Patienten ebenfalls beeinträchtigt ist. [11, 29, 61]

Bisher gab es wenige Arbeiten über cVEMP-Messungen bei Patienten mit bilateraler Vestibulopathie. [8, 20, 45, 63] In diesen zeigte sich, dass die cVEMP bei BV-Patienten beeinträchtigt sein können, aber nicht müssen, weshalb die Autoren davon ausgehen, dass es bei der BV zwei Formen gibt: Während bei einigen Patienten der inferiore Anteil des Vestibularnervs auch beteiligt zu sein scheint, bleibt dieser bei anderen Patienten ausgespart. Zingler et al. untersuchten 2007 die cVEMP bei einer größeren Anzahl an BV-Patienten, wobei ein signifikanter Unterschied in der p14-n21-Latenz zwischen BV-Patienten und gesunden Kontrollpersonen gezeigt wurde, während es keine Korrelation zwischen den Ergebnissen der cVEMP-Messungen und der kalorischen Antwort gab. [63] Fujimoto et al. vermuteten aufgrund der Beobachtung ausgefallener cVEMP bei Patienten mit normaler kalorischer Erregbarkeit einen neuen Subtypen der idiopathischen BV, bei dem lediglich der inferiore Vestibularisnerv betroffen ist. [21]

Insgesamt bestätigten sich die Ergebnisse der früheren Studien bei unseren CABV-Patienten: 71 % der Patienten hatten ein- oder beidseitig pathologische cVEMP, dabei zeigte sich im Vergleich beider Studiengruppen kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Störungen des VCR. Auch zeigte die direkte Korrelation der Ergebnisse der Kalorik mit denen der cVEMP keine Zusammenhänge. Dies spricht ebenfalls dafür, dass eine Beteiligung des Sacculus und seines Reflexbogens bei CABV-Patienten durchaus vorkommt, aber unabhängig davon ist, ob die Patienten über eine normale oder eine herabgesetzte kalorische Erregbarkeit verfügen. Wiederum zeigten alle vier Patienten mit einer kompletten Unerregbarkeit in der Kalorik unilateral (n = 1) oder bilateral (n = 3) pathologische cVEMP, wobei es lediglich bei einem der Patienten und hier auch nur unilateral zu einem kompletten Ausfall der cVEMP gekommen war.

Es ist anzunehmen, dass eine Beeinträchtigung der cVEMP weniger über das Ausmaß der Funktionsstörung (reine Störung des Hochfrequenz-VOR vs. kombinierte Störung des Hochfrequenz- und des Niederfrequenz-VOR) des peripheren Vestibularapparates aussagt, als darüber, welche Strukturen betroffen sind, d. h. ob neben den Bogengängen (bzw. dem superioren N. vestibularis) auch der Sacculus (bzw. der inferiore N. vestibularis) mit betroffen ist. Andererseits schien bei unseren Patienten ein kompletter Ausfall der

Bogengangsfunktion öfter mit einer Sacculusbeteiligung assoziiert zu sein, als wenn eine Restfunktion vorhanden war.

Insgesamt bestätigten sich in unserer Studie die Ergebnisse früherer Untersuchungen. In diesen wurde auch immer wieder überlegt, die BV danach zu klassifizieren, ob der Patient eine Beeinträchtigung der cVEMP aufweist oder nicht. [45] Eine ähnliche Klassifizierung ist früher schon bei der Neuritis vestibularis diskutiert worden, bei der ebenfalls Fälle mit oder ohne Beteiligung des inferioren Vestibularnervs beobachtet worden waren. [16, 47] Inwieweit die Sacculusfunktion eine Rolle in der Pathophysiologie der BV-Symptomatik spielt, ist fraglich, die Studienlage dazu ist z. T. widersprüchlich. [8, 21]

Der Einfluss cerebellärer Läsionen auf die cVEMP wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Laut einer Studie von Takegoshi und Murofushi [57] können die cVEMP bei bestimmten cerebellären Erkrankungen beeinträchtigt sein (z. B. Machado-Josephs-Erkrankung), während sie bei anderen cerebellären Erkrankungen erhalten bleiben (z. B. OPCA, kortikale cerebelläre Degeneration). Ob dies tatsächlich auf eine Funktionsstörung des Kleinhirns zurückzuführen ist, oder ob es Folge einer Mitbeteiligung des Hirnstamms bei diversen cerebellären Syndromen ist, bleibt allerdings fraglich. Bei einer Untersuchung von 19 Patienten mit cerebellärem Hirninfarkt konnte kein Einfluss der cerebellären Läsionen auf das Ergebnis der cVEMP-Messungen nachgewiesen werden. [48]

Es ist also eher davon auszugehen, dass Kleinhirnfunktionsstörungen keinen Einfluss auf die cVEMP haben.

Ein weiterer wichtiger Punkt, der in diesem Zusammenhang immer wieder genannt wird, ist der Einfluss von Hörstörungen auf die Ableitung der cVEMP. So soll insbesondere eine Schallleitungsschwerhörigkeit (SLS) die cVEMP im Sinne von falsch positiven Ergebnissen beeinflussen. Während schon eine geringe SLS zur Auslöschung der cVEMP-Potentiale führen kann, so hat eine Schallempfindungsschwerhörigkeit (SES) auch ausgeprägten Grades normalerweise wenig oder gar keinen Einfluss auf die cVEMP. [5, 11] Gängige Hörstörungen (z.B. Presbyakusis, akustisches Trauma) liegen eher im Hochtonbereich. Die Frequenz der Stimuli lag in unserer Studie bei 500 Hz, weshalb die cVEMP durch derartige Störungen nicht beeinflusst worden sein dürften. Da aber bei CABV-Patienten ein hoher Anteil an Hörstörungen beobachtet wurde, die auch in anderen Frequenzbereichen zum Tragen kamen, wurde speziell darauf geachtet, ob es sich dabei um eine SLS oder eine SES handelte.

Fazit: Obwohl eine Sacculusbeteiligung bei der CABV wie bei der BV nicht zwingend erforderlich, und deren Einfluss auf Ausprägung der Symptomatik umstritten ist [8], kann die

Durchführung einer cVEMP-Messung für die Diagnostik bei diesen Patienten sinnvoll sein. Dadurch können einerseits auch die Patienten erfasst werden, bei denen möglicherweise nur der inferiore Anteil des peripheren Vestibularapparates beteiligt ist. [21] Andererseits kann eine Beeinträchtigung der cVEMP die Diagnose eines tatsächlichen CABV-Syndroms bei erhaltener kalorischer Erregbarkeit und lediglich pathologischem Kopfimpulstest stützen, zumal die cVEMP offenbar nicht durch Kleinhirnläsionen beeinflusst werden. Hierbei sollte besonders auf eine korrekte Durchführung und den Ausschluss einer Schallleitungsschwerhörigkeit geachtet werden um falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden. Auch scheint es bei älteren Personen über 60 Jahre immer wieder zu falsch-positiven Ergebnissen bei Gesunden zu kommen, weshalb die Beurteilung der cVEMP in dieser Altersgruppe nur beschränkt möglich ist. [61]

4.1.5 Diskussion der Ergebnisse der VBM

Wie bereits zu erwarten war, ergab die Auswertung der VBM bei den Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden eine bilaterale cerebelläre Atrophie, welche sowohl die Vermis als auch die Kleinhirnhemisphären mit einschließt. Insbesondere war auch der Flocculus betroffen, was gut mit den beobachteten Okulomotorikstörungen (z. B. Störungen der langsamen Blickfolge, DBN) bei den untersuchten Patienten vereinbar ist. Die Flocculus-Atrophie könnte eine Erklärung für die Störung des VOR bei hohen Frequenzen – auch bei den Patienten mit normaler kalorischer Erregbarkeit – liefern. [41] Eine frühere funktionell-bildgebende Studie hatte eine bilaterale cerebelläre Aktivierung als Reaktion auf wiederholte, kurzzeitige Kaltwasserspülungen gezeigt. [44] Unter dieser Voraussetzung könnte im Umkehrschluss eine cerebelläre Atrophie bei Patienten mit pathologischer Kalorik also auch als Folge der Abnahme vestibulärer Reize auf das Kleinhirn entstehen.

4.2 Beschreibung des CABV-Syndroms

Aufgrund der Ergebnisse der Untersuchungen werden im Folgenden die Charakteristika des CABV-Syndroms beschrieben. Bei der Zusammenstellung wurden nur die Patienten der CACR- Gruppe mitberücksichtigt, da nicht alle CACR+ Patienten ein tatsächliches peripheres Defizit und damit auch ein CABV-Syndrom aufwiesen.

4.2.1 Ätiologie

Die Ätiologie des CABV-Syndroms ist bisher ungeklärt. Bei keinem der untersuchten Patienten konnte eine sichere Ursache der Symptomatik gefunden werden. Die in früheren Studien beobachteten häufigsten Ursachen einer bilateralen Vestibulopathie wie z. B. die Einnahme von ototoxischen Aminoglykosiden, Morbus Meniere, Meningoencephalitis, Vitamin B12- und Folsäuremangel [62], konnten jeweils ausgeschlossen werden und auch sonstige mögliche Ursachen wurden nicht gefunden. Außerdem wurden die Patienten auf cerebelläre Erkrankungen hin untersucht, die laut früheren Untersuchungen mit vestibulären Funktionsstörungen einhergehen können. Schon früher wurde die Beobachtung gemacht, dass eine idiopathische BV öfters mit einer cerebellären Ataxie assoziiert ist, als eine BV bekannter Ursache. [62]

Fest steht, dass die Erkrankung unterschiedliche Strukturen angreift (Kleinhirn, peripheres Vestibularorgan, Hörapparat, periphere Nerven), in den meisten Fällen chronisch-progredient verläuft und hauptsächlich im höheren Alter auftritt. Insgesamt deuten die Fakten am ehesten auf ein neurodegeneratives oder ein autoimmunes Geschehen hin.

4.2.2 Symptomatologie

Symptome des CABV-Syndroms sind zum einen das cerebelläre Syndrom, bestehend aus cerebellärer Ataxie, cerebellären Okulomotorikstörungen mit oder ohne Dysarthrie, und zum anderen die Symptome einer bilateralen Vestibulopathie: Gangunsicherheit (insbesondere in Dunkelheit und auf unebenem Boden), Oszilopsien und Schwindel (meist ein Schwankschwindel oder Benommenheitsschwindel). Weitere häufige Symptome waren Doppelbilder und Störungen des räumlichen Gedächtnisses.

4.2.3 Krankheitsverlauf

Das Erkrankungsalter lag bei unseren Patienten bei $63,0 \pm 9,8$ Jahren. Bei allen Patienten verlief die Erkrankung progredient, wobei ein chronisch-progredienter Verlauf deutlich überwog. Bei zwei Patienten (11,8%) kam es innerhalb des bisherigen Krankheitsverlaufs zu einer jeweils schubartigen Verschlechterung der Symptomatik, ein Patient wies zunächst einen schubartigen Verlauf auf, welcher sekundär chronisch-progredient war. Bei drei Patienten begann die Erkrankung plötzlich und nahm im weiteren Krankheitsverlauf langsam zu. Bei elf Patienten zeigte sich die Erkrankung von Beginn an langsam progredient. Bei einem Großteil der Patienten ging die Erkrankung zum Untersuchungszeitpunkt bereits über mehrere Jahre (im Schnitt $8,6 \pm 5,1$ Jahre) und hatte bei allen Patienten zu einer mehr oder

weniger starken Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens bis hin zur Rollstuhlpflichtigkeit (bei einer Patientin) geführt.

4.2.4 Diagnostik

Zur Basisdiagnostik einer CABV gehören eine ausführliche Anamnese, eine komplette klinisch-neurologische Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf Koordination, Gang- und Standproben und Zeichen einer peripheren Neuropathie, sowie eine gründliche neuroophthalmologische Untersuchung inklusive Testung der VOR-Funktion mittels klinischen Kopfimpulstests. Da letzterer bei cerebellären Patienten nicht zuverlässig beurteilt werden kann, sollte zur Abklärung eines etwaigen peripher-vestibulären Defizits zusätzlich eine kalorische Testung durchgeführt werden. Ansonsten kann eine CABV nicht zuverlässig diagnostiziert werden. Bei Auffälligkeiten in der klinischen Untersuchung bzw. beim Verdacht auf eine PNP sollte auch eine elektroneurographische Untersuchung veranlasst werden, um eine Beteiligung des peripheren Nervensystems zu erkennen und klassifizieren zu können.

Zusätzlich können noch die cVEMP gemessen werden, um zu schauen, ob der Sacculus-Reflex-Bogen mitbeteiligt ist. Allerdings sind die Ergebnisse bei älteren Patienten nicht immer zuverlässig und mit Vorsicht zu werten.

Auf jeden Fall sollten vor der Diagnosestellung einer idiopathischen CABV mögliche Ursachen der Symptomatik abgeklärt werden.

4.2.5 Therapie

Eine spezifische Therapie des CABV-Syndroms gibt es derzeit noch nicht. Durch physiotherapeutische Maßnahmen und spezielles Gang- und Gleichgewichtstraining, wie sie unter anderem zur Therapie der bilateralen Vestibulopathie eingesetzt werden, kann den Patienten Erleichterung verschafft werden, ohne dass es langfristig zu einer signifikanten Verbesserung des Gleichgewichts im Vergleich zu untrainierten BV-Patienten kommt. [30]

Bei Patienten mit Downbeat-Nystagmus-Syndrom haben sich als Therapie 3,4-Diaminopyridin [54] bzw. 4-Aminopyridin [35, 36] bewährt. Diese könnte auch bei CABV-Patienten mit symptomatischem DBN zur Behandlung desselben Erfolg versprechend sein.

Eine kausale Therapie des CABV-Syndroms ist bei bislang ungeklärter Ätiologie nicht bekannt. Da wir von einem neurodegenerativen Prozess ausgehen, wären neuroprotektive Therapieansätze in Erwägung zu ziehen. Dazu gibt es bisher allerdings keine Untersuchungen.

5 Zusammenfassung

Aus den Erfahrungen in der Schwindelambulanz des Universitätsklinikums München, Campus Großhadern, und vorangegangener Publikationen [46, 62] hatten sich Hinweise auf einen möglichen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen dem Bestehen einer (idopathischen) bilateralen Vestibulopathie (BV) und dem Auftreten cerebellärer Symptome ergeben. Nach Zingler et. al 2007 wiesen 25% aller Patienten mit BV ebenfalls cerebelläre Symptome auf und von diesen weiterhin 32% zusätzliche Anzeichen einer peripheren Polyneuropathie (PNP). Dabei waren vor allem die Patienten mit idiopathischer BV von diesem Syndrom betroffen.

Ziel dieser Studie war es, das sog. CABV (cerebelläre Ataxie und bilaterale Vestibulopathie)-Syndrom durch klinische, elektrophysiologische und zusätzliche apparative Untersuchungen näher zu untersuchen und zu beschreiben, damit darauf aufbauend ggf. neue Diagnose- und Therapiemöglichkeiten entwickelt werden können. Dazu wurden aus dem Patientenkollektiv der Schwindelambulanz der vergangenen Jahre 31 Patienten ausgewählt, die an einem klinisch diagnostizierten CABV-Syndrom erkrankt waren, welches definiert war als das gleichzeitige Vorhandensein eines bds. pathologischen Kopfimpulstests als Ausdruck eines bilateralen, vestibulären Defizits und cerebellärer Symptomatik (Gang-, Stand-, Extremitätenataxie, cerebellärer Okulomotorikstörung und/oder Dysarthrie). Alle 31 Patienten erhielten eine kalorische Testung mittels Elektronystagmographie (ENG) oder Videookulographie (VOG), und wurden abhängig davon in zwei Gruppen eingeteilt: CACR- (= Cerebellar Ataxia; Caloric Responsiveness - : Patienten mit bds. pathologischem Kopfimpulstest und pathologischer Kalorik) und CACR+ (Cerebellar Ataxia; Caloric Responsiveness + : Patienten mit bds. pathologischem Kopfimpulstest ohne pathologische Kalorik). Alle Patienten erhielten eine ausführliche klinisch-neurologische und neuroophthalmologische Untersuchung, sowie weiterführende apparative Untersuchungen (EMG/NLG, cVEMP, Audiometrie, VBM, Search-Coil). Die Untersuchungsergebnisse der beiden Gruppen wurden dabei jeweils miteinander verglichen.

Folgende Kernaussagen können basierend auf diesen Studien getroffen werden:

1. Aus den Messungen mittels Search-Coil-Technik ergab sich, dass einige der Patienten mit pathologischem Kopfimpulstest in der klinischen Untersuchung bei der apparativen Untersuchung des Kopfimpulstests einen normalen Gain aufwiesen. Da sich der Kopfimpulstest als Bedside-Test zur Diagnose einer BV bisher als geeignetes Verfahren durchgesetzt hatte, gehen wir davon aus, dass der falsch

pathologische Kopfpulstest möglicherweise durch das cerebelläre Syndrom beeinflusst worden sein könnte.

2. Beim Vergleich beider Studiengruppen zeigte sich in der Search-Coil-Untersuchung des Kopfpulstests (horizontal head impulses, hHIT) ein signifikanter Unterschied im hHIT-Gain nach 80 und 100 ms, nicht aber bei 40 und nur teilweise bei 60 ms. Während in der Anfangsphase der VOR bei beiden Gruppen noch funktionierte, kam es in der CACR- Gruppe nach ca. 80 ms zu einem Zusammenbruch des Systems und zur Auslösung von Ausgleichssakkaden, während die CACR+ Patienten ihren hohen Gain aufrecht erhalten konnten.
3. Bei den CACR+ Patienten kam es signifikant später (nach ca. 200 ms) als bei den CACR- Patienten zur Generierung einer der Kopfbewegung entgegen gesetzten Augenbewegung. Diese könnte Ausdruck eines Blickhaltedefizits bei cerebellären bzw. flokkulären Läsionen sein und eine Korrektursakkade im Bedside-Kopfpulstest vortäuschen und somit zu einem falsch-pathologischen Kopfpulstest nach Halmagyi und Curthoys führen.
4. Zudem ist aufgrund zahlreicher anatomischer Verbindungen zwischen Vestibulocerebellum und der am VOR beteiligten Neuronen vorstellbar, dass der VOR durch das Cerebellum moduliert wird und sich auch cerebelläre Störungen in VOR-Defiziten bemerkbar machen können.
5. Bei cerebellären Patienten ist der Kopfpulstest nach Halmagyi und Curthoys nicht ausreichend aussagekräftig und kann zu falsch-pathologischen Ergebnissen führen. Eine zusätzliche Diagnostik (Kalorik) ist zur Diagnose eines CABV-Syndroms notwendig.
6. Die cVEMP können bei cerebellären Patienten einen weiteren Hinweis auf das Vorliegen eines „echten“ CABV-Syndroms liefern, sind aber vor allem bei älteren Patienten (> 60 Jahre) nur eingeschränkt beurteilbar.
7. Die Beteiligung peripherer Nerven in Form einer Polyneuropathie ist regelmäßig bei CABV-Patienten nachzuweisen. Eine ausführliche PNP-Diagnostik sollte demnach Bestandteil der CABV-Diagnostik sein.
8. Die Hörnerven können ebenfalls im Rahmen eines CABV-Syndrom betroffen sein, weshalb die Durchführung einer Audiometrie sinnvoll erscheint.
9. Im Vergleich mit einem Normalkollektiv weisen CABV-Patienten wie zu erwarten eine bilaterale Kleinhirnatrophie auf, welche sowohl die Vermis als auch die Kleinhirnhemisphären betrifft.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden 2011 und 2012 in zwei internationalen Journals publiziert:

Kirchner H, Kremmyda O, Hüfner K, Stephan T, Zingler V, Brandt T, Jahn, K, Strupp, M (2011) Clinical, electrophysiological, and MRI findings in patients with cerebellar ataxia and a bilaterally pathological head-impulse test. Ann. N.Y. Acad. Sci. ISSN 0077-8923

Kremmyda O, **Kirchner H**, Glasauer S, Brandt T, Jahn K, Strupp M (2012) False-positive head-impulse test in cerebellar ataxia. Front Neurol. 2012;3:162

6 Literaturverzeichnis

1. Ashburner J, Friston KJ (2000) Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 11:805-821
2. Ashburner J, Friston KJ (2001) Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage* 14:1238-1243
3. Aw ST, Haslwanter T, Halmagyi GM, Curthoys IS, Yavor RA, Todd MJ (1996) Three-dimensional vector analysis of the human vestibuloocular reflex in response to high-acceleration head rotations. I. Responses in normal subjects. *J Neurophysiol* 76:4009-4020
4. Baloh RW, Honrubia V, Yee RD, Hess K (1984) Changes in the human vestibulo-ocular reflex after loss of peripheral sensitivity. *Ann Neurol* 16:222-228
5. Bath AP, Harris N, McEwan J, Yardley MP (1999) Effect of conductive hearing loss on the vestibulo-collic reflex. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 24:181-183
6. Brandt T, Schautzer F, Hamilton DA, Bruning R, Markowitsch HJ, Kalla R, Darlington C, Smith P, Strupp M (2005) Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. *Brain* 128:2732-2741
7. Brandt T, Strupp M (2005) General vestibular testing. *Clin Neurophysiol* 116:406-426
8. Brantberg K, Lofqvist L (2007) Preserved vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) in some patients with walking-induced oscillopsia due to bilateral vestibulopathy. *J Vestib Res* 17:33-38
9. Bronstein AM, Mossman S, Luxon LM (1991) The neck-eye reflex in patients with reduced vestibular and optokinetic function. *Brain* 114 (Pt 1A):1-11
10. Cannon SC, Robinson DA (1987) Loss of the neural integrator of the oculomotor system from brain stem lesions in monkey. *J Neurophysiol* 57:1383-1409
11. Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF (1994) Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:190-197
12. Collewijn H, Smeets JB (2000) Early components of the human vestibulo-ocular response to head rotation: latency and gain. *J Neurophysiol* 84:376-389
13. Collewijn H, van der MF, Jansen TC (1975) Precise recording of human eye movements. *Vision Res* 15:447-450
14. Crane BT, Tian RJ, Demer JL (2000) Initial vestibulo-ocular reflex during transient angular and linear acceleration in human cerebellar dysfunction. *Exp Brain Res* 130:486-496
15. Davis A, Moorjani P (2003) The epidemiology of hearing and balance disorders. In: Luxon M.L. FIMMASDDM (ed) *Textbook of Audiological Medicine*. London, pp 89-99
16. Fetter M, Dichgans J (1996) Vestibular neuritis spares the inferior division of the vestibular nerve. *Brain* 119 (Pt 3):755-763
17. Formby C, Robinson DA (2000) Measurement of vestibular ocular reflex (VOR) time constants with a caloric step stimulus. *J Vestib Res* 10:25-39
18. Friston K, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak R (1995) Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. pp 189-210

19. Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, Grasby PJ, Williams SC, Frackowiak RS, Turner R (1995) Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage* 2:45-53
20. Fujimoto C, Iwasaki S, Matsuzaki M, Murofushi T (2005) Lesion site in idiopathic bilateral vestibulopathy: a galvanic vestibular-evoked myogenic potential study. *Acta Otolaryngol* 125:430-432
21. Fujimoto C, Murofushi T, Chihara Y, Suzuki M, Yamasoba T, Iwasaki S (2009) Novel subtype of idiopathic bilateral vestibulopathy: bilateral absence of vestibular evoked myogenic potentials in the presence of normal caloric responses. *J Neurol*
22. Gellman RS, Carl JR, Miles FA (1990) Short latency ocular-following responses in man. *Vis Neurosci* 5:107-122
23. Glasauer S, Hoshi M, Kempermann U, Eggert T, Buttner U (2003) Three-dimensional eye position and slow phase velocity in humans with downbeat nystagmus. *J Neurophysiol* 89:338-354
24. Glasauer S, von LH, Siebold C, Buttner U (2004) Vertical vestibular responses to head impulses are symmetric in downbeat nystagmus. *Neurology* 63:621-625
25. Gordon CR, Joffe V, Vainstein G, Gadoth N (2003) Vestibulo-ocular areflexia in families with spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1403-1406
26. Gray O (1955) A brief survey of the phylogenesis of the labyrinth. *J Laryngol Otol* 69:151-179
27. Grossman GE, Leigh RJ, Bruce EN, Huebner WP, Lanska DJ (1989) Performance of the human vestibuloocular reflex during locomotion. *J Neurophysiol* 62:264-272
28. Halmagyi GM, Curthoys IS (1988) A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol* 45:737-739
29. Halmagyi GM, Curthoys IS (1999) Clinical testing of otolith function. *Ann N Y Acad Sci* 871:195-204
30. Herdman SJ, Blatt PJ, Schubert MC (2000) Vestibular rehabilitation of patients with vestibular hypofunction or with benign paroxysmal positional vertigo. *Curr Opin Neurol* 13:39-43
31. Hirata Y, Highstein SM (2001) Acute adaptation of the vestibuloocular reflex: signal processing by floccular and ventral parafloccular Purkinje cells. *J Neurophysiol* 85:2267-2288
32. Isaradisakul S, Strong DA, Moushey JM, Gabbard SA, Ackley SR, Jenkins HA (2008) Reliability of vestibular evoked myogenic potentials in healthy subjects. *Otol Neurotol* 29:542-544
33. Ito M (1993) Cerebellar flocculus hypothesis. *Nature* 363:24-25
34. Jorns-Haderli M, Straumann D, Palla A (2007) Accuracy of the bedside head impulse test in detecting vestibular hypofunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:1113-1118
35. Kalla R, Glasauer S, Buttner U, Brandt T, Strupp M (2007) 4-aminopyridine restores vertical and horizontal neural integrator function in downbeat nystagmus. *Brain* 130:2441-2451
36. Kalla R, Glasauer S, Schautzer F, Lehnen N, Buttner U, Strupp M, Brandt T (2004) 4-aminopyridine improves downbeat nystagmus, smooth pursuit, and VOR gain. *Neurology* 62:1228-1229
37. Klinke R, Baumann R, Gay R (2010) *Physiologie*. Thieme, Stuttgart
38. Krafczyk S, Schlamp V, Dieterich M, Haberhauer P, Brandt T (1999) Increased body sway at 3.5-8 Hz in patients with phobic postural vertigo. pp 149-152

39. Krafczyk S, Tietze S, Swoboda W, Valkovic P, Brandt T (2006) Artificial neural network: a new diagnostic posturographic tool for disorders of stance. *Clin Neurophysiol* 117:1692-1698
40. Leigh RJ, Zee DS (2006) *The Neurology of Eye Movements*. Oxford University Press,
41. Lisberger SG, Miles FA, Zee DS (1984) Signals used to compute errors in monkey vestibuloocular reflex: possible role of flocculus. *J Neurophysiol* 52:1140-1153
42. Lorente de Nó R. (1933) Vestibulo-ocular reflex arc. pp 245-291
43. Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH (2003) An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 19:1233-1239
44. Marcelli V, Esposito F, Aragri A, Furia T, Riccardi P, Tosetti M, Biagi L, Marciano E, Di SF (2009) Spatio-temporal pattern of vestibular information processing after brief caloric stimulation. *Eur J Radiol* 70:312-316
45. Matsuzaki M, Murofushi T (2001) Vestibular evoked myogenic potentials in patients with idiopathic bilateral vestibulopathy. Report of three cases. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 63:349-352
46. Migliaccio AA, Halmagyi GM, McGarvie LA, Cremer PD (2004) Cerebellar ataxia with bilateral vestibulopathy: description of a syndrome and its characteristic clinical sign. *Brain* 127:280-293
47. Murofushi T, Halmagyi GM, Yavor RA, Colebatch JG (1996) Absent vestibular evoked myogenic potentials in vestibular neurolabyrinthitis. An indicator of inferior vestibular nerve involvement? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 122:845-848
48. Pollak L, Kushnir M, Stryker R (2006) Diagnostic value of vestibular evoked myogenic potentials in cerebellar and lower-brainstem strokes. *Neurophysiol Clin* 36:227-233
49. Rinne T, Bronstein AM, Rudge P, Gresty MA, Luxon LM (1998) Bilateral loss of vestibular function: clinical findings in 53 patients. *J Neurol* 245:314-321
50. Robinson DA (1963) A method of measuring eye movement using a scleral search coil in a magnetic field. *IEEE Trans Biomed Eng* 10:137-145
51. Salmond CH, Ashburner J, Vargha-Khadem F, Connelly A, Gadian DG, Friston KJ (2002) Distributional assumptions in voxel-based morphometry. *Neuroimage* 17:1027-1030
52. Stevens KN, Lang IA, Guralnik JM, Melzer D (2008) Epidemiology of balance and dizziness in a national population: findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *Age Ageing* 37:300-305
53. Strupp M, Brandt T (1997) Vestibulo-okulärer Reflex. In: Huber A, Kömpf D (eds) *Klinische Neuroophthalmologie*. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, pp 78-85
54. Strupp M, Schuler O, Krafczyk S, Jahn K, Schautzer F, Buttner U, Brandt T (2003) Treatment of downbeat nystagmus with 3,4-diaminopyridine: a placebo-controlled study. *Neurology* 61:165-170
55. Szentagothai J (1950) The elementary vestibulo-ocular reflex arc. *J Neurophysiol* 13:395-407
56. Szmulewicz DJ, Waterston JA, Halmagyi GM, Mossman S, Chancellor AM, McLean CA, Storey E (2011) Sensory neuropathy as part of the cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome. *Neurology* 76:1903-1910
57. Takegoshi H, Murofushi T (2000) Vestibular evoked myogenic potentials in patients with spinocerebellar degeneration. *Acta Otolaryngol* 120:821-824

58. Tittgemeyer M, von Cramon DY (2004) [Mrt-based morphometry. A current assessment]. *Nervenarzt* 75:1172-1178
59. Wagner JN, Glaser M, Brandt T, Strupp M (2008) Downbeat nystagmus: aetiology and comorbidity in 117 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:672-677
60. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM (2008) Head impulse test in unilateral vestibular loss: vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades. *Neurology* 70:454-463
61. Welgampola MS, Colebatch JG (2005) Characteristics and clinical applications of vestibular-evoked myogenic potentials. *Neurology* 64:1682-1688
62. Zingler VC, Cnyrim C, Jahn K, Weintz E, Fernbacher J, Frenzel C, Brandt T, Strupp M (2007) Causative factors and epidemiology of bilateral vestibulopathy in 255 patients. *Ann Neurol* 61:524-532
63. Zingler VC, Weintz E, Jahn K, Botzel K, Wagner J, Huppert D, Mike A, Brandt T, Strupp M (2008) Saccular function less affected than canal function in bilateral vestibulopathy. *J Neurol* 255:1332-1336

7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung des Vestibularapparates (aus [37]).

Abb. 2: Schematische Darstellung des vestibulo-okulären Reflexes (aus [37]).

Abb. 3: A: Durchschnittliches Erkrankungsalter und Erkrankungsdauer von CACR- und CACR+ Patienten. B: Verlaufsformen des CABV-Syndroms.

Abb. 4: Mean peak slow phase velocity (SPV) für jeden der 16 mittels Search-Coil untersuchten Patienten.

Abb. 5: Darstellung des VOR-Gains mit Studiengruppenvergleich in Abhängigkeit der Zeit nach Beginn des Kopfimpulses für Kopfimpulse nach links bzw. nach rechts mittels Boxplots.

Abb. 6: Darstellung der mittleren Dauer bis zur ersten Rückstellsakkade nach Beginn des Kopfimpulses bei beiden Patientengruppen im Vergleich.

Abb. 7 und 8 (je A-H): Aufzeichnungen der Kopf- und Augenbewegungen eines CACR- und eines CACR+ Patienten im Vergleich.

Abb. 9: Darstellung der VOR-Gains für die VOR-Suppression sowie für Bewegungen im mittleren Frequenzbereich ohne und mit visueller Kontrolle und Vergleich beider Patientengruppen.

Abb. 10: Anteil der Patienten mit klinischen und/oder elektrophysiologischen Zeichen einer PNP im Gruppenvergleich.

Abb. 11: A: Verlust der grauen Substanz bei Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. B: Korrelation der mean peak SPV des kalorisch induzierten Nystagmus mit dem Volumen der grauen Substanz innerhalb der Patientengruppe. C: Darstellung der Ergebnisse des Zwischengruppenvergleichs der Volumina der grauen Substanz und der Korrelation des Volumens mit der mean peak SPV.

8 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht über alle Studienpatienten und deren Klinik.

Tab. 2: Okulomotorikstörungen bei CABV-Patienten.

Tab. 3: hHIT VOR-Gain im Subgruppenvergleich bei 40, 60, 80 und 100 ms.

Tab. 4: Mittels Search-Coil gemessene Mittelwerte für den langsamen VOR und die Fixationssuppression des VOR.

Tab. 5: A: Statistisch signifikante Ergebnisse der VBM beim Vergleich der Patientengruppe mit der Kontrollgruppe bezüglich des Volumens der grauen Substanz. B: Ergebnisse der Korrelation zwischen mean peak SPV des kalorisch induzierten Nystagmus mit dem Volumen der grauen Substanz innerhalb des Cerebellums.

9 Anhang

CABV: Anamnesebogen

Erste Symptome:

Aktuell:

Gangunsicherheit: () nein () **ja**, seit _____

Verschlechterung im Dunkeln: () nein () **ja**

Verschlechterung auf unebenem Boden: () nein () **ja**

Standunsicherheit: () nein () **ja**

Dauerschwindel: () nein () **ja**, seit _____

Schwindelart (Dreh-/Schwankschwindel): _____

Schwindelattacken: () nein () **ja** (Art, Dauer, Frequenz): _____

Begleitsymptome im Anfall (Übelkeit, Hörstörungen, Tinnitus, Sehstörungen, Doppelbilder, Benommenheit...): _____

Fallneigung: () nein () **ja**: _____

Ozillopsie (Verschwimmen der Bilder bei Bewegung): () nein () **ja**

Doppelbilder: () nein () **ja**: _____

Kurz-/Weitsichtigkeit: () nein () **ja**: _____

Hörstörungen: () nein () **ja**: _____

Tinnitus: () nein () **ja** (li, re, bds): _____

räumliche Orientierungsstörung: () nein () **ja**

Ungeschicklichkeit der Hände: () nein () **ja**

Tremor (Zittern): () nein () **ja** (Körperteil): _____

Sprachstörungen: () nein () **ja**: _____

Kopfschmerzen: () nein () **ja** (Art, Dauer, Frequenz): _____

Sonstiges: _____

Beginn der Symptome: _____

Diagnose/-zeitpunkt: _____

Therapie: _____

Subjektiver Verlauf:

() keine Besserung oder Verschlechterung

() Besserung: _____

() Verschlechterung _____

neurologische Erkrankungen: _____

Herz-/Kreislaufkrankungen: _____

Hals-/Nasen-/Ohrenerkrankungen: _____

Augenerkrankungen: _____

Autoimmunkrankheiten: _____

Tumorerkrankungen: _____

andere Erkrankungen: _____

Risikofaktoren: (Diabetes mell., Hypertonie, Hypercholesterinämie, Rauchen, Alkohol):

Familienanamnese: _____

Medikamente (aktuell und damals): _____

Mögliche Ursache: _____

10 Danksagungen

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Michael Strupp für die Bereitstellung dieses interessanten Themas sowie die kompetente und zuverlässige Betreuung als Doktorvater bedanken.

Außerdem bedanke ich mich ganz herzlich bei Frau Dr. Olympia Kremmyda, die für meine Fragen immer ein offenes Ohr hatte und mir stets mit kompetenten Ratschlägen und aufmunternden Worten zur Seite stand. Die Betreuung hätte besser nicht sein können. Auch Frau Dr. Vera Zingler, die mich zu Beginn der Doktorarbeit betreut hat und an der Entstehung der Arbeit maßgeblich beteiligt war, möchte ich hierfür danken.

Ein großer Dank gilt außerdem allen anderen Mitarbeitern der neurologischen Klinik, welche mich bei meinem Projekt unterstützt haben, insbesondere Herrn PD Dr. Klaus Jahn, Herrn Dr. Siegbert Krafczyk, Herrn Dr. Joachim Hecht, Herrn Dr. Stefan Glasauer, den überaus freundlichen und hilfsbereiten MTA und Orthoptistinnen sowie außerdem Frau Dr. Katharina Hufner aus der Abteilung für Neuroradiologie.

Zum Abschluss möchte ich meiner fantastischen Familie für den unglaublichen Zusammenhalt, ihr Vertrauen in mich und den unverzichtbaren Rückhalt danken, den sie mir jeden Tag aufs Neue schenken. Muito obrigada!

Nicht zuletzt danke ich meinen Freunden, ohne die mein Leben nicht annähernd so schön und abwechslungsreich wäre. Ihr seid perfekt!

11 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Hanni Figueiredo Kirchner
Geburtsdatum /-ort	Feira de Santana (Brasilien)
Adresse:	Werderstraße 6a 69120 Heidelberg

Schul Ausbildung

1990-1994	Karl-Lederer-Grundschule Geretsried
1994-2003	Gymnasium Geretsried

Hochschulausbildung

2003-2010	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
08/2005	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
05/2010	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
07/2010	Approbation als Ärztin

Famulaturen:

03/2006-04/2006	Innere Medizin, Kreisklinik Wolfratshausen
04/2007	Psychiatrie, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München
08/2007	Innere Medizin, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spanien
02/2008-03/2008	Neurologie, Schwindelambulanz, Neurologische Klinik und Poliklinik der LMU München

Praktisches Jahr:

12/2008-03/2009	Neurologie, Neurologische Klinik und Poliklinik der LMU München
04/2009-07/2009	Innere Medizin, Klinikum Rosenheim
08/2009-09/2009	Allgemeinchirurgie, Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, Brasilien
10/2009-11/2009	Unfallchirurgie, Instituto Dr. José Frota, Fortaleza, Brasilien

Berufstätigkeit

seit 11/2010	Assistenzärztin der Neurologischen Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg (Ärztl. Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. W. Hacke)
--------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------